

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 61

Contribution à l'
Etude de la Glycuronurie
dans l'insuffisance hépatique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 5 Février 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Etienne PERNET

Né à LYON (Rhône), le 30 Août 1901



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1927

CONTRIBUTION A L'
ETUDE DE LA GLYCURONURIE
DANS L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 61

Contribution à l'

Etude de la Glycuronurie

dans l'insuffisance hépatique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 5 Février 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Etienne PERNET

Né à LYON (Rhône), le 30 Août 1901



LYON

Imprimerie BOSC Freres & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ.
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), ROQUE

PROFESSEURS

Cliniques médicales
Cliniques chirurgicales

Clinique obstétricale et Accouchements
Clinique ophtalmologique
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Clinique neurologique et psychiatrique
Clinique des maladies des enfants
Clinique des maladies des femmes
Clinique d'oto-rhino-laryngologie
Clinique des maladies des voies urinaires
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie
Chimie biologique et médicale
Chimie organique et Toxicologie
Matière médicale et Botanique
Parasitologie et Histoire naturelle médicale
Anatomie
Histologie
Physiologie
Pathologie interne
Pathologie et Thérapeutiques générales
Anatomie pathologique
Chirurgie opératoire
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie
Médecine légale
Hygiène
Thérapeutique, hydrologie et climatologie
Pharmacie,

MM. BARD
PIC
TIXIER
BERARD
X.
ROLLET
NICOLAS
LEPINE (J.)
MOURIQUAND
VILLARD
LANNOIS
ROCHET
NOVE-JOSSERAND
CLUZET
HUGOUNENQ
MOREL
BRETIN
GUIART
LATARJET
POLICARD
DOYON
COLLET
CADE
PAVIOT
PATEL
ARLOING (F.)
ETIENNE-MARTIN
COURMONT (P.)
SAVY
LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe MM.
— — Propédeutique de gynécologie VALLAS
— — Chimie minérale CONDAMIN
— — Urologie BARRAL
GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique MM.
Puériculture et hygiène de la première enfance THEVENOT (Léon)
Chirurgie expérimentale RHENTER.
Stomatologie TAVERNIER.
TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	ROUBIER	DUNET	DUFOURT.
TRILLAT	FAVRE	CHALIER (André)	DUMAS.
SARVONAT	RONNET	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE.
FLORENCE (G.)	RHENTER	NOEL	MANCEAU.
ROCHAIX	MAZEL	CHEVALIER.	MARTIN (Joseph).
CORDIER (V.)	SANTY	DEVIC.	ROCHET (Ph.).
			WERTHEIMER.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. SAVY, président ; FLORENCE, assesseur

DEVIC et DUMAS agrégés.



La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY

*Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine,
Médecin des Hôpitaux*

Qui a bien voulu nous inspirer cette
thèse et en accepter la présidence,
hommage très respectueux.

A MESSIEURS LES MEMBRES DU JURY

A MONSIEUR L. VELLUZ

*Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon,
Licencié ès Sciences*

Qui nous a donné ses avis éclairés
au cours de la rédaction de ce travail,
sentiments de sincère gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'
ETUDE DE LA GLYCURONURIE
DANS L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Le foie. — Sa fonction physiologique

Avant de commencer une étude clinique quelconque sur le foie, il est, croyons-nous, nécessaire de rappeler quelques données histophysiologiques élémentaires sur cette glande, la plus volumineuse de l'organisme, son poids représentant 2 à 4 % du poids total du corps, et cela dans toutes les espèces animales.

Dans ce simple détail, il faut voir un signe bien grossier sans doute, mais frappant de son importance fonctionnelle.

Et tout d'abord, au point de vue embryologique, le foie dérive de la même ébauche que le pancréas, formant ce qu'on appelle l'hépto-pancréas, glande

à sécrétion externe, puis le foie se laisse pénétrer par de nombreux vaisseaux et devient glande à sécrétion interne. Il en résulte que la cellule hépatique est une cellule bipolaire, possédant sans interposition de membrane — c'est en effet une cellule une — un pôle biliaire et un pôle sanguin. Et on ne peut s'empêcher de comparer encore la cellule hépatique à la cellule pancréatique : cette dernière, si on admet l'hypothèse du balancement des îlots de Laguesse, est tour à tour exocrine et endocrine; la cellule hépatique, elle, est à la fois exocrine et endocrine.

C'est en partant de cette idée de cellule bipolaire que A. Gilbert et P. Carnot ont été amenés à distinguer, d'une part :

Le foie biliaire ou foie digestif, dont nous étudierons tout d'abord le rôle, — et d'autre part :

Le foie sanguin, en distinguant l'action de cette glande :

a) Vis-à-vis des éléments mêmes du sang (hématies, fibrine, ferments coagulants);

b) Vis-à-vis des éléments étrangers amenés par le sang principalement du tube digestif, les uns assimilables (sucres, graisses et albuminoïdes), les autres non assimilables ou toxiques (corps étrangers, microbes et poisons), d'où le rôle dépurateur.

Le rôle du foie dans le métabolisme est extrêmement important; un des moyens de s'en faire une idée est de calculer les échanges respiratoires d'un chien avant et après l'exclusion du foie par la méthode de Tangl; on trouve alors par différence que

la valeur des combustions à rapporter au foie égale 12 % de l'énergie totale mise en jeu par l'animal.

Reprenant l'expression de Ch. Richet, nous dirons alors que « le foie est surtout et presque uniquement un organe chimique de transformation des matériaux du sang ». Il est, pour employer une expression un peu vulgaire, le grand chimiste de l'économie.

Avant de passer en revue les diverses fonctions du foie, nous nous hâtons de dire déjà :

— Qu'il ne faut pas séparer totalement dans son esprit le foie sanguin et le foie biliaire, ne voulant en donner comme preuve que les suivantes :

La formation des pigments biliaires est liée à la destruction des hématies; celle des sels biliaires, taurocholate et glycholate de sodium se fait aux dépens du soufre neutre qui provient de la destruction de la molécule albuminoïde.

Enfin nous verrons que la fonction urécopoiétique peut être considéré comme une fonction entitoxique.

A. — *Le foie glande exocrine : la fonction biliaire*

Pour étudier le produit de sécrétion du foie, la bile, on réalise une fistule de Bruno, c'est-à-dire qu'on abouche le cholédoque à la paroi. On cathétérise alors pour éviter les causes d'erreur dues à la présence de la collerette de muqueuse duodénale. On obtient ainsi de la bile : c'est un liquide visqueux jaune, de réaction alcaline, non coagulable

par la chaleur, non albumineux, précipitant par l'alcool.

Au sujet de sa composition chimique, la bile renferme :

a) DES SUBSTANCES SPÉCIFIQUES : les acides biliaires, qui n'existent pas à l'état libre, mais à l'état de sels alcalins formés par la combinaison, à de la soude, de l'acide cholalique qui, uni au glycoColle ou à la taurine, donne du glycocholate ou du taurocholate de sodium. En clinique on les décèle par les réactions de Hay et de Pettenkofer, la première basée sur un phénomène physique de tension de surface, la seconde réalisée par la coloration rouge que prend la bile chauffée avec de l'acide sulfurique et du sucre;

Les pigments biliaires; en réalité, il n'y a qu'un pigment biliaire dans la bile fraîche, c'est la bilirubine, jaune, qui par oxydation donne de la biliverdine, et par hydratation de la bilifuschine.

b) DES SUBSTANCES ANNEXES : par là il faut entendre des chlorures, des phosphates de sodium, de potassium, de magnésium, et aussi du fer.

Il faut enfin ajouter que, dans la vésicule, il y a résorption d'eau et adjonction de cholestérine et d'un colloïde ou pseudo-mucine.

Ces quelques données établies, il faut se demander quelle est l'origine des éléments de la bile; autrement dit, voir si la fonction biliaire appartient en propre au foie. Là déjà nous entrons dans les discussions; on peut en effet donner deux théories de l'origine des éléments de la bile :

a) Une théorie classique attribuant à la glande elle-même le rôle formateur de ces éléments; en effet, — *in vitro*, si l'on place des morceaux de foie avec du glycogène et de l'hémoglobine, on observe la formation de pigments et d'acides biliaires. — Si on extirpe le foie d'oiseaux chez qui la fistule d'Eck est physiologique, on constate qu'il n'y a pas accumulation de pigments ni d'acides dans le sang, ce qui se produirait si leur lieu de production n'était pas le foie. — Enfin, il n'y a pas de sels biliaires dans les vaisseaux afférents au foie.

En apparence ces expériences ont l'air précises et inattaquables, mais en réalité on peut objecter qu'elles sont brutales et difficiles à interpréter, qu'il faut faire une part importante à l'action du shock opératoire dans l'extirpation du foie, enfin il convient de dire que l'extirpation du foie ne permet qu'une survie courte, insuffisante pour observer de façon précise les résultats.

Ces expériences ne rendent pas compte du mécanisme des ictères hémolytiques où l'extirpation de la rate amène une amélioration.

Enfin, du point de vue technique, il est difficile de doser les sels biliaires dans le sang.

b) Une théorie récente est due à Brulé, selon laquelle les éléments de la bile arrivent préformés à la cellule hépatique qui n'a qu'un rôle excréteur; Brulé en donne comme preuves :

— Le fait qu'il y a une biligénie extra-hépatique.
— Ce sont tout d'abord les expériences de Whipple qui supprime la fonction du foie chez le chien par

le moyen d'une fistule d'Eck, à laquelle il ajoute une ligature de l'artère hépatique, et fait ensuite à l'animal une injection de sang laqué; il constate encore la présence de pigments biliaires dans les urines.

D'autre part, l'injection de sang laqué dans la plèvre ou le péritoine fait apparaître des pigments biliaires *in situ*.

Dans le même ordre d'idées, comment expliquer la présence de bilirubine dans les ecchymoses ou encore dans le liquide céphalo-rachidien après des hémorragies méningées ?

Enfin, il peut exister des ictères dissociés avec rétention isolée des sels ou des pigments, impliquant l'intervention de la cellule hépatique faisant filtre électif.

En somme, Brûlé arrive aux conclusions suivantes : le foie et le rein sont analogues et il existe une cholémie physiologique analogue à l'urémie physiologique. Les éléments de la bile arrivent préformés au foie, la cellule hépatique par un acte glandulaire règle leur élimination comme les cellules rénales règlent l'élimination des chlorures et de l'urée.

A l'origine réelle des éléments de la bile est enfin l'hémoglobine pour les pigments, les albumines sulfurées pour les sels.

On voit donc que, pour étudier les variations physiologiques ou pathologiques de la fonction biliaire, on est obligé de reprendre toute l'histoire de la destruction des éléments du sang, et notamment le rôle de la rate placée en amont du foie; qu'il faut encore

connaître suffisamment le métabolisme des albuminoïdes sur lequel nous reviendrons à propos de la fonction uréopoïétique, mais dont nous pouvons déjà dire qu'il n'a qu'un échelon hépatique.

Quant à la sécrétion et à l'excrétion biliaire, nous nous bornerons à rappeler : qu'il existe un double mécanisme réflexe et humoral de la sécrétion biliaire, mis en évidence par Baylin et Starling ; qu'il existe deux sortes de cholagogues, les uns agissant plutôt sur l'excrétion, comme l'huile d'olive, l'huile de ricin, les autres agissant sur la sécrétion et l'excrétion, comme le benzoate de soude et la bile elle-même. Il y a d'ailleurs une véritable circulation entéro-hépatique avec résorption de certains des éléments de la bile au niveau du duodénum et passage dans la bile ainsi sécrétée des éléments résorbés (glycocolle et taurine).

Quel est maintenant le rôle de la bile ? Elle présente, outre un certain nombre de fonctions moins importantes (augmentation du péristaltisme intestinal, antisepsie), un rôle de premier plan dans la digestion, d'abord en renforçant l'action des sécrétions pancréatique et intestinale qui agissent sur les graisses, les albuminoïdes, les hydrates de carbone, mais surtout par son action directe sur les graisses ; à ce propos, nous verrons encore combien l'exploration du foie est difficile : il y a, en effet, dans le duodénum un mélange de sécrétions d'actions parallèles et il est difficile de les étudier séparément au point de vue expérimental.

Il va de soi que la résection des canaux est indispensable pour supprimer une sécrétion, les ligatures redevenant très souvent perméables.

Dans la digestion des graisses, deux sécrétions entrent surtout en action : la bile et le suc pancréatique, comme le montrent l'observation très ancienne d'Aselli et l'expérience de Cl. Bernard dont Dastre a imaginé la contre-partie.

(Nous laissons de côté l'action des lipases gastriques et duodénales et des ferments leucocytaires d'origine splénique).

On a tout d'abord imaginé de doser par différence les graisses absorbées en déterminant leurs quantités respectives dans les ingesta et les excréta; de la sorte on a jugé que l'absence de sécrétion pancréatique amenait la non absorption de 75 à 80 % des graisses ingérées; si on supprime la bile, 35 à 45 % seulement des graisses sont rejetées.

Mais calculer ainsi, c'est considérer comme absorbée toute graisse non retrouvée dans les fèces, or cette graisse non retrouvée peut avoir été perdue dans les dosages chimiques, ou détruite dans l'intestin sous l'influence de fermentations microbiennes par exemple. D'autre part, ce dosage dans les ingesta et excréta ne permet pas de délimiter avec précision la partie des excréta qui correspond au repas d'épreuve. Enfin il ne faut pas oublier que la technique du dosage est très malaisée.

On a été amené dans ces conditions à doser les graisses absorbées. Hédon, sur un animal muni d'une fistule biliaire, fait un dosage des graisses dans le sang thoracique; la plupart de ses expériences lui ont montré que dans ces conditions la digestion des graisses est profondément troublée. Toutefois, il

n'est pas démontré que toutes les graisses passent dans la lymphe; en outre il y a une très grande difficulté à prélever la lymphe thoracique chez l'animal avant et après le repas d'épreuve, d'où causes d'erreurs.

Actuellement, on préfère pratiquer la recherche des hémocoanies, gouttelettes de graisses visibles à l'ultra-microscope d'après la méthode de Landouzy et Bernard, et surtout faire le dosage chimique des graisses du sang. L'une et l'autre méthode sont d'un usage facile et permettent de multiplier les examens: dosages à jeun et échelonnés 2, 4, 6, 8 heures après l'ingestion alimentaire. Le résultat est le suivant :

Lorsqu'il y a obstruction complète des voies biliaires, on ne trouve pas de différence entre la lipémie à jeun et après le repas d'épreuve; par contre, en supprimant le suc pancréatique on ne trouble pas sensiblement le passage des graisses dans le sang, d'où la conclusion : la bile est indispensable à l'absorption des graisses. Dans les constituants de la bile ce sont les sels biliaires qui agissent et non les pigments comme on peut en juger d'après les ictères dissociés.

Telle est la méthode qui semble la plus précise pour apprécier la digestion des graisses; mais quand on cherche la teneur du sang en graisses, on ne tient pas compte de la quantité plus ou moins considérable de graisses retenues dans les ganglions mésentériques, dans les poumons, cela pour cette partie des graisses qui, au delà de la muqueuse intestinale, empruntent la voie lymphatique; dans le foie et les

divers tissus pour cette autre partie des graisses qui gagnent les vaisseaux porte.

Comme nous le verrons à propos du foie sanguin, non seulement ganglions, poumons, foie accumulent les graisses, mais ils les détruisent, ils ont une fonction lipolytique que l'on retrouve encore dans le sang lui-même.

B.— *Le foie glande à sécrétion interne,
le foie sanguin*

Comme nous nous le sommes proposé, nous allons voir tout d'abord l'action du foie sur les éléments du sang, puis vis-à-vis des éléments étrangers du sang, pour la plupart d'origine digestive.

LE FOIE ET LES ÉLÉMENTS DU SANG

a) Tout comme la rate, le foie est un organe qui sert à la destruction et à la genèse des hématies, quoique dans une moindre mesure. En réalité, il serait plus exact de dire qu'il existe une synergie hépato-splénique dans la formation et la destruction des éléments du sang.

De ces fonctions hématolytique et hématopoïétique du foie découle, comme une conséquence, la fonction martiale. — Le rôle de destruction des hématies par le foie et la rate est, nous le répétons, à l'origine de la formation des pigments biliaires.

Si l'on essaye d'étudier séparément le rôle du foie, on peut énoncer les faits suivants, bien classiques.

Il y a moins de globules rouges dans les veines sus-hépatiques que dans le sang portal. Dans les destructions globulaires intenses, on trouve dans le tissu hépatique, comme dans le tissu splénique, mais en moindre quantité, un dépôt de pigments ocres (ou rubigine) qui se fait aux dépens de l'hémoglobine des globules. — Les globules blancs des capillaires hépatiques s'emparent des hématies qui doivent être détruites et transforment leur matière colorante en pigments ferrugineux décelables par les réactions des sels ferriques.

Tels sont les quelques faits établissant le rôle destructeur du foie.

Le foie joue un rôle dans la formation des nouvelles hématies.

— En effet, dans les destructions globulaires intenses, la cellule hépatique produit et excrète plus de bilirubine. — Nous avons déjà précisé ce point en donnant l'origine des pigments biliaires; nous avons également signalé que cette formation de bilirubine libérait du fer. — Ce même fer est emmagasiné par le foie qui l'emploie à la reconstitution du sang.

De fait, le fer hépatique diminue à la suite des hémorragies profondes; dans le même ordre d'idées, la grosse provision de fer du foie du nouveau-né disparaît rapidement après la naissance, se répartissant sur le poids vif de l'animal à mesure qu'il s'accroît.

b) Ces ordres de faits nous amènent à dire quelques mots de la fonction martiale du foie : trois ordres de faits démontrent d'abord la propriété qu'a

le foie de fixer les sels de fer. Les premiers ont trait à l'existence de réserves de fer dans le foie de l'embryon et du nouveau-né, dont nous avons parlé, et à d'analogues réserves dans le foie de la femelle pleine.

D'autre part, à la suite d'ingestion ou d'injections intraveineuses de sels de fer, il y a accumulation de ce métal dans le foie où l'on retrouve jusqu'à 60 % du fer introduit dans l'organisme. — Enfin, dans divers cas pathologiques, comme le diabète bronzé ou le paludisme, le foie renferme une grosse quantité de pigments ferrugineux que la rate contient d'ailleurs dans des cas semblables.

Il ne faut pas s'imaginer que ce pouvoir de fixer le fer que possède la cellule hépatique est complètement lié au processus de rénovation sanguine; le fait suivant en témoigne. — Chez les mollusques le sang, en général, ne contient pas de fer, mais du cuivre, alors que le foie garde quand même une réserve ferrugineuse indépendante des conditions extérieures; le métal s'élimine par la bile, entre dans la constitution des œufs et se reforme par l'alimentation.

C'est pourquoi Dastre a pu ériger cette affinité de la cellule hépatique pour le fer en fonction spéciale; pour cet auteur la fonction aurait un but chimique favorisant les combustions organiques dans le foie.

En réalité, ce rôle du foie dans la formation et la destruction des éléments du sang ne lui appartient pas exclusivement, il s'agit bien plutôt d'une synergie hépato-splénique, étant mise à part bien entendu

l'origine médullaire, la plus importante des hématies et leucocytes granuleux, de même que la fonction lymphoïde des ganglions. — La rate, si elle n'est pas, tout au moins chez l'adulte, la matrice du globule rouge, mûrit ce globule rouge en le chargeant en fer; comme le foie en effet, et dans les mêmes conditions, elle contient une forte proportion de fer. — La rate détruit les hématies et libère leur hémoglobine dont elle-même ou le foie réalise la destruction; on a montré qu'après la splénectomie il y avait diminution de la sécrétion journalière des pigments biliaires; qu'après une période initiale de diminution du nombre des globules rouges, celui-ci redevenait normal, avec augmentation de la résistance globulaire.

c) Vis-à-vis du sang lui-même et de ses constituants, le foie possède un rôle important, celui de former des ferments coagulants et anticoagulants.

Tout d'abord Doyon a montré que le foie est sinon le seul, tout au moins le principal organe formateur de fibrinogène: chez un chien, il réalise l'ablation du foie ou sa destruction par une substance toxique et il constate que le sang de l'animal devient incoagulable.

De même le foie fabrique un antiferment ou antiplasmase s'opposant à l'action de la plasmase: lorsqu'en effet le foie a été détruit ou extirpé, les injections d'albumine restent sans effet et, d'autre part, le liquide de circulation artificielle réalisée dans le foie possède un fort pouvoir anticoagulant.

Mais la rate aussi intervient dans ce phénomène

de la coagulation sanguine : Le Sourd et Pagniez, mélangeant du tissu splénique à du plasma oxalaté dont ils réalisent la coagulation, constatent que ce tissu favorise la rétraction du caillot.

Par contre, pour Frank la rate favoriserait le processus hémorragique; il y a donc contradiction : en réalité non, car dans le cas de Pagniez la rate agit directement sur le sang par les hémato blasts qu'elle contient; dans le cas de Frank elle agit en tant que destructrice de plaquettes sanguines, d'où l'indication de la splénectomie dans les purpuras hémorragiques.

Enfin, dans cette étude de la coagulation du sang qui, comme nous le verrons, est à la base de la recherche expérimentale du syndrome d'insuffisance hépatique, il faudrait tenir compte du rôle des leucocytes, de la moelle osseuse, des spoliations sanguines comme les règles chez la femme, ce qui montre encore que nos procédés d'explorations du foie, séduisants peut-être, sont facilement attaquables.

LE FOIE ET LES ÉLÉMENTS ÉTRANGERS DU SANG

Sous ce titre nous allons successivement passer en revue la fonction glycogénique, les fonctions adipo-hépatiques, la fonction uréopoiétique, — et nous en déduirons le rôle antitoxique du foie.

a) La fonction glycogénique.

C'est la plus ancienne et la mieux connue, son étude peut être ramenée à trois étapes successives : les faits physiologiques et leur interprétation, c'est

l'œuvre de Cl. Bernard; le mécanisme intime de la sécrétion étudié par la chimie; enfin la régulation étudiée par la physiologie.

Nous citerons donc tout d'abord les expériences bien connues de Cl. Bernard. La première a trait au foie broyé et bouilli dans l'eau : il donne du glucose, il en contient 2,4 0/00; à titre d'indication, rappelons que la glycémie normale est de 1 0/00.

Donc le foie contient du sucre.

Secondement, le sang sus-hépatique est plus riche en sucre que le sang portal, sauf après un repas très riche en hydrates de carbone. — Cela est vrai même chez l'animal à jeun, même si la nourriture est débarrassée de tout sucre.

Donc le sucre du sang provient du foie.

En troisième lieu, après la mort le foie lavé régénère le glucose. — Un foie épuisé de sa réserve de glucose au moyen d'une circulation artificielle est ensuite abandonné à lui-même pendant 24 heures : au bout de ce temps, broyé et bouilli, il donne une liqueur riche en sucre. D'où l'hypothèse d'un glycogène d'où vient le glucose.

D'ailleurs Cl. Bernard a décelé ce glycogène par l'eau iodée, puis l'a ensuite isolé. Quelle est la raison d'être de ces faits? Pour les interpréter, il faut faire des dosages dans le sang veineux et on arrive à ces notions que, pendant la digestion, il y a plus de sucre dans la veine-porte que dans les veines sus-hépatiques, alors qu'on a l'inverse dans l'intervalle des digestions.

Donc pendant la digestion le foie arrête le glucose,

qu'il transforme en glycogène, et maintient ensuite une glycémie constante.

On vérifie expérimentalement ces faits en constatant que l'injection d'une solution sucrée dans la veine-porte n'amène pas de glycosurie alors que la même injection faite dans une autre veine détermine de la glycosurie.

Mais ce pouvoir n'est pas illimité, d'où le principe de la glycosurie alimentaire comme procédé d'exploration du foie; mais, comme nous le verrons plus tard, bien d'autres facteurs interviennent; pour le moment nous concentrons notre attention sur le foie.

En dehors de la digestion, le foie cède du glucose au sang pour remplacer celui qui est complètement détruit dans les tissus et maintenir une glycémie constante.

Le foie serait donc le régulateur de la glycémie par ce double mécanisme, le glycogène étant la forme de réserve, le glucose la forme circulante des hydrates de carbone.

Si l'on veut avoir une vue d'ensemble du métabolisme des hydrates de carbone, il faut ajouter que le glucose libéré par le foie est arrêté à nouveau par les organes qui le consomment, surtout les muscles qui le dépensent sous forme d'acide lactique, ou l'accumulent sous forme de graisses.

Quant à l'origine du glycogène, elle est non seulement dans les hydrates de carbone de l'alimentation, mais aussi dans les matières protéiques et les graisses, notions qu'il faut avoir présentes à l'esprit dans l'exploration du foie et dans les méthodes de régime des diabétiques.

Pour ce qui est du mécanisme intime de transformation du glycogène en glucose, et vice-versa, il nous suffira de rappeler que la production de glycogène aux dépens du glucose suppose l'intégrité cellulaire, donc n'est plus possible *post mortem*, tandis que le passage du glycogène en glucose par déshydratation est uniquement un phénomène chimique.

Quel est maintenant le mécanisme régulateur ? Il y a tout d'abord un mécanisme nerveux comme le montre l'expérience de la piqûre du quatrième ventricule; dans ce cas l'excitation passe par les splanchniques; en effet, la section des splanchniques, de même que celle des racines rachidiennes ou celle de la moelle cervical inférieure, rendent inactive la piqûre diabétique. — La voie centripète est fournie par les pneumogastriques dont l'excitation du bout central est active; normalement d'ailleurs l'excitant des pneumogastriques est CO₂.

Cependant l'agent paralysant des nerfs sécréteurs, l'atropine, n'empêchant ni la glycosurie par piqûre bulbaire, ni la glycosurie asphyxique, il faut conclure à l'existence d'un mécanisme humoral. L'influence de la surrénale est difficile à apprécier; la piqûre diabétique provoquerait une hypersécrétion d'adrénaline, hyper-adrénalinémie, par laquelle se produirait un hyperfonctionnement du foie et la glycosurie.

En réalité Zinquand, en 1915, a montré que les expériences sur la piqûre diabétique n'étaient pas modifiées par la ligature des troncs veineux lombosurrénaux. — Stewart et Rogoff sont arrivés aux mêmes conclusions après surrénalectomie double.

L'action du pancréas est évidente, mais très complexe. — Nous ne reprenons pas les expériences d'extirpation du pancréas, élémentaires et trop connues, nous allons seulement revoir les diverses hypothèses qu'on a imaginées pour expliquer la perte du pouvoir glycoso-régulateur du foie après l'extirpation du pancréas, le fait que ce foie ne contient plus de glycogène, mais accumule des graisses alors que la glycémie augmente. — Ou bien l'hormone pancréatique agit sur le foie : la grenouille privée de son foie et de son pancréas n'a pas de diabète. — De même le foie isolé où l'on fait passer un liquide de circulation artificielle perd moins de glycogène si on ajoute au liquide un extrait de pancréas. — Si ce foie provient d'un animal dépancréaté, la propriété qu'il avait perdue d'emmagasiner le glycogène est rétablie quand on y fait passer des liqueurs chargées de ce même extrait.

Dans ces conditions, l'hormone agit-elle pour activer la production de glycogène, ou pour diminuer la production de glucose ?

D'autres, à la suite de R. Lépine, ont pensé que l'hormone agissait sur le sucre du sang : R. Lépine a montré que le pouvoir glycogénique du sang est très diminué après l'extirpation du pancréas.

D'autre part, l'amélioration que l'insuline apporte dans le métabolisme des hydrates de carbone, des graisses en particulier, est à considérer : tandis que le foie des animaux dépancréatés est aussi surchargé en graisses que pauvre en glycogène, celui des animaux traités par l'insuline est exempt de

cette surcharge. Ajoutons que, sous la même influence, on voit chez le dépancréaté, disparaître l'excès de graisses qui, on le sait, est lié pour une grande part à l'acétonémie.

Pour importante que soit l'action de l'insuline sur le métabolisme des graisses, elle n'apparaît cependant que comme une conséquence de son action sur les sucres.

En somme, on est en présence de faits bien établis montrant le rôle du foie; l'analyse chimique intègre parfaitement ces faits dans le métabolisme général, mais la physiologie est encore impuissante à dégager le mécanisme de régulation de cette fonction du foie. — Les faits sont nombreux, mais discordants et très complexes.

Donc pour les sucres, les graisses et les albuminoïdes, il existe après la cellule intestinale un barrage actif, certain mais inexplorable, car de trop nombreux facteurs interviennent comme nous allons le répéter en précisant l'action du foie sur les graisses et les albuminoïdes.

b) La part du foie dans le métabolisme des graisses.

On s'est demandé si le foie avait une action sur les matières grasses, on a pu répondre affirmativement après les quelques expériences suivantes, de date déjà ancienne.

On trouve plus de graisses dans le sang de la veine-porte que dans celui des veines sus-hépatiques. — En faisant ingérer divers corps gras à des cobayes

et en les sacrifiant sept heures après, on a retrouvé dans les cellules hépatiques des granulations graisseuses en grande quantité, et cela est vrai pour les graisses végétales comme pour les autres; on peut les identifier dans le foie de l'animal sacrifié après expérience comme l'a montré Lebedeff.

D'autre part, le foie forme et détruit les graisses; il en forme au détriment des hydrates de carbone surtout et des protéiques comme le montrent les expériences de régimes exclusifs; il les détruit et il n'est d'ailleurs pas le seul à exercer cette action lipodérétique; à ce sujet on cite les récentes expériences de Roger.

Si l'on conserve à l'étude des fragments d'organes; on constate après quelques heures un déficit nettement appréciable; nous ne voulons pas dire doublement en acide gras et glycérine par lipolyse, mais destruction par combustion ou lipodérèse. Un moyen de s'en assurer est le suivant :

Sur un chien sacrifié en pleine digestion par hémorragie, on fait des organes deux parts : l'une est stérilisée à 100° et est maintenue à l'abri des fermentations, l'autre est laissée à elle-même à l'abri seulement de la fermentation; après 18 heures on pratique des dosages comparatifs qui montrent que trois organes sont en tête pour la destruction des graisses : le foie, le poumon, puis les ganglions mésentériques. Qu'il soit dit en passant que pareil phénomène se voit dans le sang; il y a en effet une grosse destruction de graisses dans le sang artériel, par comparaison avec le sang veineux; d'après Doyon

et Morel l'action est due à un ferment contenu dans les globules rouges.

Cette action formatrice et destructive des graisses s'étend même aux lipoides comme la cholestérine.

La destruction des graisses et acides gras se fait en passant par les produits cétoniques : acide acétyl-acétique, acétone, acide β -oxybutyrique ; la même fonction cétogène du foie s'exerce aussi sur les divers acides aminés ; il en résulte que, si le foie est déficient, ou simplement débordé, il n'achèvera pas de détruire les graisses, mais produira de l'acétonémie.

Il y a là un rôle antitoxique.

Quant à la cholestérine, nous dirons simplement que c'est un alcool monoatomique. On la rencontre en particulier dans la bile et dans les calculs biliaires ; il apparaît comme une substance blanche cristallisée.

La cholestérine existe normalement dans le sang où son taux varie de 1 gr. 20 à 1 gr. 80 par litre.

Contrairement à ce que l'on croyait autrefois, ce n'est pas la vésicule biliaire qui fabrique la cholestérine, mais bien le foie. On a aussi rapporté sa production à la sécrétion interne des capsules surrénales, la partie corticale seule jouant un rôle dans cette production.

On a étudié les circonstances de production de l'hypo et de l'hypercholestérinémie. Le premier cas se rencontre chez les affaiblis, le second — où le taux normal peut passer de 1 gr. 50 à 2 à 3 grammes de cholestérine par litre de sang — chez les hépati-

ques et particulièrement les lithiasiques biliaires, et aussi chez les brightiques.

La cholestérine joue un rôle dans la fonction antitoxique; on sait en effet que c'est au métabolisme de la cholestérine que la cortico-surrénale doit sa fonction antitoxique et qu'il y a hypocholestérinémie dans les infections.

c) *Le foie et les matières protéiques.*

Claude Bernard a montré l'action du foie sur les matières albuminoïdes en constatant que l'injection d'ovalbumine dans une veine mésaraïque n'était pas suivie du passage de cette ovalbumine dans les urines; alors qu'on y retrouvait ce produit lorsque l'injection avait été pratiquée dans la jugulaire.

Le foie est capable de transformer ces matières protéiques puisqu'il peut, avec un régime uniquement composé de matières azotées, refaire sa réserve de glycogène. Il fabrique des matières protéiques puisqu'il forme du fibrinogène. Mais surtout il les détruit et c'est là la fonction uréopoiétique que nous allons examiner.

Cette notion du rôle du foie dans la production de l'urée avait été entrevue dès 1846 par Bouchardat qui, dans son annuaire de thérapeutique, écrivait : « Il existe certainement une relation qu'on trouvera un jour entre les fonctions du foie et la production de l'urée. » Mais ce sont de Cyon et Waldemar von Schröder qui, par leurs méthodes des circulations artificielles, ont mis les choses au point : ils ont montré que le liquide de circulation se chargeait d'urée

dans le foie alors que sa teneur en cette matière augmentait de façon négligeable dans les autres organes, en particulier dans le rein.

De même la suppression de la fonction hépatique par ligature des vaisseaux de l'organe diminue la quantité d'urée de l'urine alors que l'extirpation des reins détermine une augmentation de l'urée sanguine.

C'est donc le rein qui élimine l'urée formée par le foie. Nous n'insistons pas sur les modes de formation de l'urée; on sait qu'au point de vue chimie pure la synthèse totale de l'urée est possible (expérience de Wöhler), que l'urée peut être obtenue à partir de NH_3 et CO_2 ; du carbonate et du carbamate de NH_4 ; des acides aminés qui, on le sait, peuvent s'écrire schématiquement « acide gras NH_3 », l'acide gras est éliminé sous forme de CO_2 et H_2O surtout sur champ pulmonaire, et NH_3 donne de l'urée.

Dans tous ces cas il y a formation de l'urée par simple déshydratation, exception faite de l'arginine qui donne de l'urée par hydrolyse. — Enfin on peut en partant de l'acide urique, déchet de la digestion des nucléo-protéines des noyaux, soit d'origine endogène (cela correspond à l'usure cellulaire), soit d'origine exogène (rôle de l'alimentation), arriver à la formation d'urée. Au point de vue physiologique expérimentale et pathologique, toutes ces réactions chimiques réalisées *in vitro* par la chimie se retrouvent, et cela en reproduisant surtout les expériences de circulation artificielles de W. von Schröder, et les expériences d'exclusion du foie par le moyen d'une

fistule d'Eck complétée par une ligature de l'artère hépatique. — Elles aboutissent à démontrer la possibilité pour le foie de réaliser les synthèses que nous avons indiquées, et la baisse du taux de l'urée toutes les fois qu'après ingestion ou injection de ces « matières premières de l'urée » on supprime physiologiquement le foie.

Mais là comme ailleurs le foie est-il seul à former de l'urée ? Sur quels matériaux surtout agit-il ? Nous répondons avec les classiques que, si le liquide de circulation artificielle s'enrichit beaucoup en urée dans le foie, il se charge aussi de ce produit dans les autres organes. — Enfin, c'est surtout à partir des acides aminés et de NH_3 que le foie travaille.

Il résulte de ces considérations que la glande hépatique joue un rôle dans l'urémie (J. Teissier), et que dans l'insuffisance hépatique on peut par des dosages explorer le foie.

Mais, outre que le foie n'est pas seul formateur d'urée, il faut tenir compte de l'état du rein dont la perméabilité plus ou moins grande retentit sur le foie placé en amont. Nous verrons d'ailleurs que le rein a une grosse part dans le syndrome « ictère grave » qui a longtemps été donné comme l'expression de l'insuffisance hépatique la plus prononcée correspondant à une lésion anatomique définie : l'atrophie jaune aiguë du foie.

Comment alors discerner ce qui revient au rein, plus ou moins lésé, et au foie, placé entre la muqueuse intestinale dont le rôle dans le métabolisme des albuminoïdes n'est pas nul, bien que Delaunay

ait démontré la présence d'acides aminés dans la veine-porte (ce qui tendrait à réduire la cellule intestinale au rang de filtre passif), et le rein lésé.

En matière de conclusion de cette rapide révision de la physiologie du foie, révision sans prétention, destinée à rassembler les idées classiques que nous possédons sur cette physiologie, nous allons voir ce qu'il faut entendre par fonction antitoxique du foie et nous aboutirons à l'étude du syndrome, dit d'insuffisance hépatique, et aux procédés cliniques d'exploration du foie.

La formation de l'urée par le foie peut être considérée comme une fonction antitoxique; l'urée en effet n'est pas toxique comme le montre l'expérience et son rôle dans l'urémie est bien discuté; faut-il alors dans ce syndrome accuser NH_3 (Teissier), l'azote résiduel de Chabanier, en tout cas si l'on continue à doser l'urée, c'est qu'elle semble varier parallèlement à ces substances.

La destruction des acides gras est aussi une fonction antitoxique et l'acétonémie est en partie liée à une déficience hépatique; il faut cependant y faire la part du pancréas comme nous l'avons vu plus haut.

Pour juger du pouvoir antitoxique du foie, on peut faire appel soit à la méthode chimique, ou méthode des recherches comparatives de substances injectées dans le foie et les autres tissus, soit à une méthode physiologique consistant à comparer la toxicité d'une solution avant et après la traversée hépatique.

On constate ainsi que nombre de substances injectées sont retenues, telles que l'arsenic, le plomb, la morphine, et que de la sorte les injections de toxiques par la veine-porte doivent, pour être nocives, être plus importantes que faites dans une veine quelconque; cela est particulièrement frappant pour les alcaloïdes et surtout la strychnine.

Quant à savoir si le foie se contente d'accumuler de telles substances ou s'il les transforme, cela est mal précisé; quel est le rôle exact de la cholestérine dans les infections? Le mécanisme de cette action est également ignoré; pour H. Roger, il serait en relation avec la fonction glycogénique du foie; nous reviendrons sur ce sujet à propos de la glycuronurie.

Il ne faut pas oublier, pour être complet, que dans le foie une partie de l'acide sulfurique, dérivé de l'oxydation du soufre de certaines albumines, s'unit aux composés aromatiques, phénols et indols résultant de la fermentation bactérienne intestinale. Or les phénols sont particulièrement toxiques, beaucoup plus que les phényl-sulfates; voilà encore une fonction antitoxique.

Les conjugués glycuroniques dont nous parlerons plus loin paraissent au premier plan les témoins de la fonction antitoxique du foie.

CHAPITRE II

Le syndrome d'insuffisance hépatique

Procédés d'exploration et examen des différentes fonctions en chimie clinique

Nous avons développé à dessein le premier chapitre, afin de n'être pas obligé de revenir constamment sur les mêmes principes d'expériences, la pathologie d'un organe découlant de sa physiologie. Nous allons dans ce second chapitre définir le syndrome d'insuffisance hépatique, puis nous passerons en revue les procédés d'exploration et nous ferons l'examen des différentes fonctions en chimie clinique. Nous montrerons les difficultés éprouvées dans ces recherches; ces difficultés sont considérables et nous croyons que des considérations sur celles-ci seront utiles avant d'aborder l'étude de la glycururie et de la valeur à accorder à cette méthode.

En clinique, on décrit la petite insuffisance hépatique, celle qu'on cherche à diagnostiquer par les

recherches de laboratoire, et dont les plus courantes portent sur l'abaissement du taux de l'urée urinaire, l'élévation parallèle de l'ammoniaque, le coefficient de Maillard, la glycosurie, l'ammoniurie expérimentale, l'élimination troublée du bleu de méthylène, l'azotémie.

Souvent le clinicien ne fait pas ces recherches d'emblée; il y est guidé par l'existence d'un syndrome clinique particulier et dont les principaux signes sont la céphalée, l'hypothermie et l'hypotension, le prurit, l'asthénie et la torpeur, la tachycardie (importante en particulier quand elle succède à la bradycardie des ictères par rétention), et surtout les hémorragies, l'ictère.

A côté de cette petite insuffisance hépatique, il y a le syndrome ictère grave que nous allons schématiser ainsi : c'est un ictère avec troubles graves de l'état général, accompagné de phénomènes nerveux, d'hémorragies, de signes d'insuffisance rénale; et c'est, d'après Chauffard, l'existence de ces signes rénaux qui permet de distinguer les ictères graves des ictères bénins.

L'atteinte grave de la cellule hépatique est recherchée d'ailleurs dans des cas bien définis.

Ou bien l'ictère complique la scène; ce peut être une infection : pneumonie surtout bilieuse chez l'alcoolique ou le vieillard; ou l'appendicite, la typhoïde, la fièvre peripérale, la grippe, les plaies de guerre infectées; ou bien on le rencontre dans les intoxications : phosphore, chloroforme (anesthésie), arsenic, ictère picriqué, néo-salvarsan, avec cette réserve cli-

nique qu'il s'agit peut-être d'un ictère secondaire syphilitique; ou encore il survient pendant la grossesse : ictère gravidique.

Dans d'autres cas l'ictère domine la scène : il peut s'agir d'une pneumococcie, de la spirochétose ictéro-hémorragique, accessoirement en Europe de la fièvre jaune. Il y a enfin l'ictère grave des nouveaux-nés, souvent lié à une atteinte syphilitique du foie. Nous terminons enfin cette énumération en nommant les affections du foie où la recherche de l'insuffisance est particulièrement importante : la cirrhose, au point de vue pronostic; la lithiase, au point de vue opératoire.

Quelle est maintenant la valeur séméiologique des signes cliniques ? Tous les signes observés n'ont pas la même valeur; beaucoup relèvent de l'atteinte d'autres organes; on admet en particulier, nous l'avons dit, que dans l'ictère grave les troubles urinaires, l'azotémie sont en rapport avec l'insuffisance rénale. Restent donc comme signes d'insuffisance hépatique l'ictère, les hémorragies, et accessoirement dans les cas suraigus l'hypothermie (intoxication par le phosphore).

En somme deux signes seulement, qui nécessitent une atteinte déjà grave de la cellule hépatique et qui peuvent manquer, qui peuvent être liés à d'autres troubles.

Pour ce qui est des signes de laboratoire, nous superposerons, pour plus de clarté, notre plan à celui de l'étude physiologique du foie, passant en revue les grandes fonctions de cet organe.

D'abord la fonction biliaire : l'ictère est actuellement considéré comme relevant le plus souvent d'insuffisance hépatique; on l'explore par la recherche dans les urines des acides, des pigments, de l'urobiline qui, pour Brulé, serait fonction de la rétention pigmentaire, c'est-à-dire en général de lésions de la cellule hépatique.

Mais nous avons vu qu'habituellement on admet que le foie ne fait qu'excréter les pigments biliaires fabriqués ailleurs (dans le sang, la rate qui peuvent ainsi intervenir et fausser les résultats).

On recherche aussi l'alipémie alimentaire sur laquelle nous ne nous appesantirons pas, ayant amplement discuté le procédé au chapitre précédent.

Secondement, se place la fonction coagulante : le temps de saignement est augmenté quand cette fonction est déficiente, mais bien d'autres éléments interviennent.

Puis la fonction protéique : cette fonction provoque les recherches de laboratoire se rapportant au coefficient azoturique, à l'ammoniurie provoquée, à l'amino-acidurie spontanée ou provoquée.

Nous devons ici nous arrêter à la question de l'épreuve du coefficient de Maillard--Lanzenberg qui figure dans presque toutes les observations que nous rapportons. A la différence des autres procédés modernes d'exploration de la fonction hépatique, la recherche du coefficient urinaire de Maillard (technique de Derrien-Clogne) paraît la seule offrant à la clinique une base sûre de diagnostic différentiel

dans les diverses affections du foie, en particulier les cirrhoses.

Cette épreuve donne chez les sujets normaux des résultats variant avec le régime alimentaire, mais dont les limites extrêmes sont toujours comprises entre les chiffres 3 et 7, la moyenne habituelle étant de 5 et 6.

Le coefficient s'élève plus ou moins selon le degré de déficience de la cellule hépatique, il atteint souvent 20, 30 et même 40. Dans un cas, il était de 92, chiffre exceptionnel il est vrai. Ces variations constituent un moyen précieux de reconnaître par exemple la nature d'une ascite, quand on éprouve des difficultés à faire le diagnostic. Un chiffre élevé, dépassant 15 à 20, signifie toujours atteinte du foie, tandis qu'une légère augmentation ne dépassant guère 10 est en faveur d'une affection non cirrhotique. L'évolution des différents cas pathologiques observés a confirmé la valeur du coefficient de Maillard-Lanzenberg dans le diagnostic des affections hépatiques. Très élevé dans les cirrhoses, le coefficient l'est moins dans les autres affections du foie où il varie entre 8 et 14. Enfin, lorsque sous l'influence du traitement une amélioration vient à se produire, on constate une baisse du coefficient, témoignant de la reprise de vitalité de l'organe, et permettant d'établir un pronostic de l'évolution de la maladie.

La simplicité de la technique et la précision des résultats obtenus commandent donc l'emploi systématique du coefficient de Maillard en pathologie hépatique.

Mais là il nous reste à répéter que le foie n'est qu'un des organes intervenant dans la désintégration protéique; qu'il ne faut pas oublier le rôle du rein; que dans les affections graves la désintégration tissulaire peut donner de semblables résultats sans insuffisance hépatique accentuée; que l'organisme peut utiliser l'ammoniaque pour lutter contre l'acidose et ne pas le transformer en urée sans que le foie soit atteint.

On a imaginé nouvellement l'épreuve de l'hémoclasie digestive qui, elle aussi, peut être critiquée, car la tension artérielle et la formule leucocytaire peuvent varier pendant la digestion de façon importante sans cause appréciable chez des individus paraissant sains.

Il reste enfin à mentionner la fonction antitoxique, pour laquelle on fait l'épreuve du bleu de méthylène, dans laquelle on ne peut démêler la part du foie et celle du rein, et l'épreuve de l'indicanurie expérimentale, en réalité rare dans les affections hépatiques.

. . .

Quelle est la conclusion à retirer de ces deux premiers chapitres ? C'est qu'en général il est extrêmement difficile d'explorer le foie; c'est qu'il n'existe pas de fonction strictement hépatique. Les fonctions protéique, hydrocarbonée, biliaire, antitoxique sont des fonctions organiques générales où le foie joue un rôle plus ou moins important, mais jamais exclu-

sif. A cause de sa circulation, le foie reçoit du sang provenant d'organes actifs, comme la rate, l'intestin. Tous les tissus interviennent dans le métabolisme des albuminoïdes. Le pancréas, les centres nerveux, les muscles, les poumons interviennent dans le mécanisme de la glycorégulation, et de même pour toutes les fonctions hépatiques.

Un grand nombre de facteurs, dont beaucoup échappant à tout contrôle, interviennent donc dans chaque épreuve. — On ne saurait par conséquent se contenter de la recherche d'un seul signe d'insuffisance hépatique.

Il ne peut pas exister d'épreuve d'insuffisance hépatique ayant une valeur absolue. Il faut être très réservé dans le diagnostic d'insuffisance du foie dissociée : on ne sait jamais s'il faut accuser une déficience dissociée du foie ou de nos méthodes d'examen.

Pratiquement du reste, les épreuves se classent en deux catégories : les épreuves anciennes (glycosurie alimentaire, épreuve du bleu) dont tout le monde discute la valeur, et les épreuves récentes (hémoclasie digestive, lipémie alimentaire, etc.) qui appellent de nouveaux travaux pour être intégrées.

Après avoir consacré dans le chapitre suivant quelques développements d'ordre chimique et physiologique à la glycuronurie et aux méthodes employées jusqu'à présent pour l'étudier, nous montrerons comment la recherche de l'acide glycuronique, autrefois considérée comme un procédé excellent pour le diagnostic de l'insuffisance hépatique, a per-

du la valeur qu'on lui attribuait, tant par un perfectionnement d'ordre matériel récemment apporté (méthode de Brulé), que par les résultats positifs très souvent obtenus avec l'emploi de la technique de Roger, antérieure et certainement inférieure à celle de Brulé.

CHAPITRE III

Etude de la glycuronurie

Nous en arrivons maintenant à l'étude proprement dite de la glycuronurie sur la valeur de laquelle porte notre thèse. Nous pensons que quelques considérations d'ordre général s'imposent avant d'aborder les différentes méthodes utilisées pour la recherche, tant qualitative que quantitative, de l'acide glycuronique. Elles seront décrites dans la seconde partie de ce chapitre, mais auparavant il nous semble que nous devons passer en revue les notions communément admises sur l'acide glycuronique.

L'acide glycuronique est un corps dérivé du glycose, qui a été découvert par Schmiedeberg et Meyer, et dont la formule chimique est :

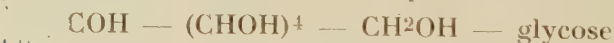


Il présente la particularité de ne pas se former par oxydation directe du glycose. Il en diffère par la substitution d'une fonction acide COOH à la fonction alcool primaire du sucre CH²OH. D'autre part, il ne

se rencontre pas à l'état libre dans l'organisme, car il est toujours conjugué, c'est-à-dire uni à une autre substance ; ainsi par exemple le trouve-t-on combiné au chloralose. Sa présence constante dans le sang et dans l'urine normale est chose non contestée, mais l'urine n'en contient que des quantités assez faibles, à l'état d'acides phényl et indoxylglycuronique. Plus loin nous aurons l'occasion de revenir sur ce point et d'envisager les causes agissant dans le sens d'une augmentation du taux d'élimination de la glycururie.

L'acide glycuronique est donc une substance bien définie appartenant à la catégorie des corps non azotés, comme le sont certains acides décelés aussi dans les urines : acide oxalique, acides gras volatils, acides oxyaromatiques. Cette substance fait partie de tout un groupe de corps conjugués, lévogyres, analysés dans l'urine, mais à leur différence l'acide glycuronique est dextrogyre ; enfin il est réducteur, ainsi que le démontre la réaction sur la liqueur de Fehling.

Cet acide, s'il dérive du glucose, n'en provient cependant pas, ainsi que l'on pourrait l'imaginer, par une réaction directe. Si l'on met en présence les formules respectives des deux corps,



on est frappé de leur grande analogie et il semblerait qu'une simple oxydation et une élimination d'eau devraient être suffisantes pour passer d'un corps à l'autre. C'est du reste ce que l'on a cru pendant longtemps, et lorsqu'on envisageait la destruction du gly-

cose dans l'organisme, on préférerait la théorie séduisante peut-être, parce que très simple, de l'oxydation directe à celle du dédoublement préalable. Celle-là admettait l'hypothèse de la formation de produits intermédiaires — tel l'acide glycuronique — précédant l'aboutissement du glycose en eau et en acide carbonique, par le mécanisme d'une action directe sur la molécule encore intacte, et l'on tirait partie de la présence constante de l'acide glycuronique dans le sang et l'urine pour étayer cette conception. Mais il est difficile d'admettre une succession aussi longue que complexe. De plus, une action réductrice devrait être invoquée pour parachever la réaction. Enfin, on a signalé que, puisque jusqu'à maintenant l'acide glycuronique n'avait jamais été rencontré à l'état pur dans les divers milieux de l'organisme, mais toujours conjugué à un corps ou à un autre, cette seule constatation devait suffir à rejeter l'idée qu'il puisse être un produit d'une destruction régulière.

En définitive, on en est arrivé à l'adoption de l'autre hypothèse, d'ailleurs plus logique, de la production de l'acide glycuronique par dédoublement préalable du glycose générateur. Ce dédoublement présente la particularité de précéder l'oxydation, puis d'alterner avec elle. A vrai dire, on n'est pas fixé avec certitude sur la réalité de ce processus, mais il se présente à l'esprit comme beaucoup plus vraisemblable, et l'on croit donc qu'il débute par un dédoublement dont le rôle serait de rendre plus commode l'oxydation.

L'acide glycuronique étant toujours rencontré à

l'état conjugué, n'est-il pas naturel de supposer qu'il n'est sécrété par l'organisme qu'au fur et à mesure de ses besoins, basés eux-mêmes sur la nécessité de la défense antitoxique de cet organisme ? — En résumé, l'opinion actuelle tendrait à rattacher la production de l'acide glycuronique au moment où le chaînon aldéhydrique du glycose entre en combinaison avec des substances plus ou moins toxiques, lesquelles sont d'ailleurs des plus variées. Une fois la fonction aldéhydrique du glycose bloquée, l'oxydation portera sur le chaînon alcoolique terminal CH_2OH qui fera place à la fonction acide COOH de l'acide glycuronique. Ainsi ce corps sera substitué au glycose par une voie indirecte.

Une conséquence de cette transformation ainsi admise du glycose en acide glycuronique est l'absence continuelle de cet acide à l'état libre dans l'urine; il y est toujours décelé seulement en conjugaison, et de ces conjugués nombreux dont quelques-uns sont chimiquement définis, on l'extrait, du reste difficilement, vue sa faible stabilité.

S'il est éliminé par l'urine, si les recherches pratiquées dans le sang décèlent sa présence, par contre on est moins bien fixé sur le lieu de production de l'acide glycuronique. Si les fonctions multiples et complexes du foie font songer par le pouvoir antitoxique de l'organe, à un rôle possible qu'il pourrait avoir dans la formation de cet acide, il faut reconnaître que le foie n'a pas un monopole dans la fonction antitoxique; la cortico-surrénale, les parathyroïdes aussi interviennent. Cependant, quant à l'acide

glycuronique et à son rôle antitoxique, c'est à cette glande qu'on attribue le rôle prépondérant.

Un point intéressant pour le clinicien est celui de l'influence du régime alimentaire sur la quantité d'acide formé; à cet égard on admet que, au moins chez l'homme indemne de toute tare, un régime où prédomine l'usage de la viande a pour résultat l'augmentation du débit glycuronique, tandis qu'il diminue avec le régime végétarien. Il y a aussi diminution lorsque l'individu est soumis au régime de la diète lactée ou absolue. Souvent l'inanition tant soit peu prolongée rend nulle l'élimination.

Quant à l'élimination de l'acide glycuronique, au point de vue horaire, les variations sont les suivantes chez le sujet normal. Immédiatement après le repas, il n'y a pas ou que peu d'acide décelé dans l'urine. En effet, l'acide glycuronique, s'il doit toujours être constaté à un taux donné à des examens successifs et répétés pris dans leur ensemble, peut très bien manquer néanmoins lors d'une recherche isolée, effectuée à des heures telles que son absence ou sa faible abondance à ces moments peut et doit considérée comme normale.

Dans la suite, un examen pratiqué heure par heure décele l'apparition de l'acide vers la deuxième heure le plus souvent. Le maximum est constaté en général à la troisième heure. Puis le taux persiste et va en diminuant; il arrive que 4 ou 5 heures après le repas la glycuronurie ait disparu, ou tout au moins ait diminué de façon sensible.

L'ingestion de certains corps, tel le camphre, modifie quelque peu ces résultats.

On a pratiqué des recherches sur le sujet pathologique pour saisir des différences d'élimination, en particulier dans l'insuffisance hépatique, mais les résultats n'ont pas toujours été aussi probants. Nous n'insistons d'ailleurs pas sur ce point, nous réservant d'y revenir dans l'exposé que nous ferons au chapitre suivant de l'état actuel de la question et de ce qu'il en faut penser, lorsque nous discuterons la valeur réelle à attribuer à la glycuronurie.

Quelle est donc maintenant la définition de la glycuronurie ? C'est la recherche et la constatation de l'acide glycuronique dans l'urine. On s'accorde à reconnaître la présence quasi permanente de cet acide chez le sujet sain, mais comme il est admis qu'il est un produit élaboré par le foie, de son absence chez l'individu pathologique on a voulu tirer des conclusions touchant le fonctionnement et l'état d'intégrité ou de déficience de la cellule hépatique. Dans ce but, on a proposé toute une série de réactions que nous allons avoir à examiner et qui ont pour but de déceler l'acide glycuronique. Si ces réactions, conduites avec une technique rigoureuse se montraient douteuses et surtout si elles étaient négatives, on en concluait à une atteinte plus ou moins profonde de la fonction hépatique.

Il importe, en dehors de toute autre considération, d'accorder une place à l'opinion classique attribuant à la glycuronurie une part importante dans la neutralisation ou la forte diminution du pouvoir plus ou moins toxique de bien des substances. Nous y avons fait allusion quand nous parlions de la défense anti-

toxique de l'organisme qui le provoque à fabriquer l'acide glycuronique en fonction et au fur et à mesure de ses besoins. Ces substances toxiques sont nombreuses et, au hasard, nous citerons les composés aromatiques, le camphre, certains alcools, des alcaloïdes, le salol, le naphthol. — D'une façon générale, l'ingestion de ces corps modifie le débit glycuronique, d'où l'idée de l'étude d'une élimination « provoquée », tant chez les sujets normaux que pathologiques. L'hydrate de chloral est aussi à signaler, mais en pratique c'est au camphre que les auteurs, Caille en particulier, se sont adressés.

Tous les corps que nous venons d'énumérer, lorsqu'ils sont ingérés s'unissent, se conjuguent avec le chaînon aldéhydrique du glycose et entraînent la production et l'élimination de l'acide glycuronique.

Aussi les auteurs, en présence de cette méthode de la « glycuronurie provoquée » ont-ils voulu préciser la valeur de la glycuronurie appliquée comme mode d'exploration fonctionnelle hépatique. Nous montrons plus loin qu'à notre avis il ne faut pas accorder confiance à la glycuronurie provoquée ; tout au moins avec la technique actuellement préconisée peut-on déclarer le foie insuffisant si l'administration à un malade de 0,50 cg. à 1 ou 2 gr. de camphre, qui d'ordinaire provoque l'augmentation du taux de la glycuronurie, ne « réveille » pas chez lui la fonction antitoxique du foie se manifestant par la réapparition dans les urines de l'acide glycuronique.

En moyenne, et sur l'urine normale, le taux d'excrétion varie de 0 gr. 030 à 0 gr. 040 d'acide par litre.

Examinons maintenant les divers procédés d'analyse utilisés classiquement jusqu'ici pour déceler la glycuronurie.

Ils ont été autrefois plus ou moins délicats et compliqués. Du reste, l'extraction de l'acide glycuronique elle-même est une opération difficile à cause, nous l'avons dit, de l'instabilité de cet acide. Il n'y a donc rien de surprenant à ce que les auteurs aient souvent éprouvé des déceptions et aient modifié leurs techniques qui, du reste, se sont révélées souvent incertaines et ont abouti à la constatation de réactions négatives par suite d'erreurs non prévues. Une erreur fréquente est due en particulier à l'influence perturbatrice des corps réducteurs contenus dans l'urine.

Parmi ces procédés anciens de recherche de l'acide glycuronique, nous aurons à distinguer entre ceux qui se bornent à la recherche qualitative de cet acide et ceux qui ont pour but la recherche quantitative, le dosage aussi précis qu'il est possible. Enfin nous verrons qu'un auteur, Schmidt, a fait les **mêmes recherches** par polarimétrie; il a été du reste le seul à le faire. — Nous insisterons surtout sur les recherches qualitatives.

On a employé deux méthodes pour caractériser l'acide glycuronique : la méthode physique, par le spectroscope, et la méthode chimique. Cette dernière du reste l'a emporté de beaucoup sur l'autre.

Nous avons dit que l'acide glycuronique formait un élément constant de toute une série de substances conjuguées trouvées dans l'urine. Ces substances sont lévogyres. Aussi a-t-on pensé à rechercher, en quel-

que sorte indirectement, la glycuronurie par la constatation du pouvoir lévogyre du liquide examiné. Mais cette méthode n'est pas pratique, par suite de la précipitation possible de la substance lévogyre par le nitrate mercurique, et aussi parce qu'il convient de s'assurer que cette substance, une fois hydrolysée par ébullition avec HCl à 1 pour 100, devient dextrogyre.

On a pensé aussi, l'acide glycuronique urinaire réduisant la liqueur de Fehling et étant dextrogyre, à l'identifier par ces propriétés, mais celles-ci sont communes à d'autres corps, par exemple au glucose, d'où la nécessité pour aboutir d'avoir recours à des techniques spéciales.

Il existe les techniques de Tollens, de Salkowski, de Bial que nous donnons ci-dessous telles qu'elles sont résumées dans la thèse de Jean.

TECHNIQUE DE TOLLENS. — Additionner le liquide, placé dans un tube à essai, de son volume de HCl de densité 1,19; puis de 30 milligrammes de phloroglucine. Placer le tube dans un bain-marie bouillant jusqu'à ce qu'il se produise un trouble. Aussitôt, refroidir le mélange en plaçant le tube sous un courant d'eau, et séparer rapidement le précipité, soit par filtration à la trompe, soit par centrifugation. Laver le précipité trois fois avec de l'eau, puis le dissoudre dans de l'alcool à 93 p. 100, et examiner cette solution au spectroscope. Si elle présente une bande d'absorption entre D et E, entre le jaune et le vert, la réaction est positive.

TECHNIQUE DE SALKOWSKI. — Additionner 3 centimètres cubes de liquide à analyser de 3 centimètres cubes de HCl, de densité 1,19, et d'une pointe de phloroglucine. Chauffer à l'ébullition dans un tube à essai. S'il se fait une coloration rouge, devenant peu à peu vert sombre (pentoses), ou brun (acide glycuronique), et si après avoir laissé refroidir et agité avec de l'alcool amylique, il passe dans ce dernier dissolvant une matière colorante présentant une bande d'absorption entre D et E, la réaction est positive.

TECHNIQUE DE BIAL. — On prépare un réactif avec un gramme d'orcine dissous dans 500 centimètres cubes de HCl à 30 p. 100 et on additionne de XXV gouttes de solution officinale de perchlorure de fer. On chauffe alors, dans un tube à essai, 4 ou 5 centimètres cubes de ce réactif à l'ébullition puis, écartant le tube de la flamme, on laisse tomber quelques gouttes (au maximum un centimètre cube du liquide à essayer), et on laisse reposer. S'il se fait un précipité, on le sépare par filtration ou centrifugation, et on le dissout dans l'alcool amylique. C'est cette dissolution amylique que l'on examine au spectroscope. Si cette solution est colorée en bleu vert, et si elle montre une bande d'absorption entre C et D, entre le rouge et le jaune, la réaction est positive. Le spectre présente parfois une deuxième bande, au commencement du rouge et une bande dans le vert, qu'on remarque lorsqu'on a employé un excès d'orcine.

Il existe aussi d'autres réactions, communes à l'acide glycuronique et aux pentoses, sur lesquelles nous n'insisterons pas, et qu'ont utilisé différents auteurs, tels Nicolas, Guido-Goldschmidt, Hervieux, Enrico

Riale. Ce dernier proposait de déceler l'acide glycuronique à l'état de sel de cinchonine.

Tous ces procédés physiques, il faut le dire, ont été peu employés et bien vite détrônés par les méthodes chimiques.

Il n'y avait pas eu, durant longtemps de méthodes pratiques de recherche. Celles que nous allons décrire constituaient donc un important progrès, malgré les critiques que nous devons leur adresser.

Dans l'ordre chronologique la première technique chimique en date est celle de Tollens et Rorive. Elle est simple et on l'employait en premier lieu. Voici en quoi elle consiste essentiellement : « Mélanger 5 cc. d'urine avec 5 cc. d'acide chlorhydrique ($D = 1,19$) et $1/2$ cc. de la solution de naphto-résorcine à $1/100$. Chauffer à l'ébullition pendant une minute. Laisser reposer pendant 4 minutes, refroidir rapidement, puis ajouter 100 cc. d'éther sulfurique. En présence d'acide glycuronique, la couche d'éther se colore en violet et présente au spectroscope une bande située sur la ligne D ».

A cette première méthode basée sur l'emploi de la naphto-résorcine (ou dioxy-naphtaline), des critiques et des objections ont été faites. Bernier y a apporté des modifications. En effet, la présence de certains corps, entre autres de l'indoxyle, influe sur la réaction qu'elle fausse parfois. D'où l'idée de déféquer l'urine pour éliminer l'indoxyle.

Réglémentée par Grimbert et Bernier, cette méthode, dite méthode au mercure, se pratique de la façon suivante : « On prend 10 cm^3 d'urine ; on y verse 5 cm^3 d'une solution aqueuse d'acétate mercurique saturée à froid. On filtre ; on reprend 5 cm^3 du liquide clair

qui passe; on les verse dans un tube à essai; on ajoute $1/2$ cm³ d'une solution alcoolique de naphto-résorcine à 1 p. 100, puis 5 cm³ d'HCl pur. On chauffe 15 minutes au bain-marie bouillant; on refroidit vivement dans un courant d'eau et on agite le mélange avec 10 cm³ d'éther. Ce liquide, quand l'urine contient de l'acide glycuronique, prend une belle coloration violette; dans les cas négatifs il est coloré en jaune ou en rose. Enfin, dans certains cas, il a une teinte rouge dont il est plus difficile de déterminer la valeur ».

Bien que la technique de Grimberty et Bernier fût un progrès, elle comportait cependant encore des causes d'erreurs. Si la réaction était positive, il n'y avait qu'à considérer le résultat comme acquis. Mais si elle était négative ou simplement douteuse, on ne pouvait pas sûrement conclure. Toujours des corps réducteurs pouvaient s'opposer à la formation du composé violet. On a remarqué que la simple adjonction à de l'urine normale d'une trace d'essence de cannelle ou de chloroforme empêchait la coloration violette. A sa place on obtenait une teinte jaune, d'où erreur. D'autres causes aussi influaient: par exemple l'emploi pour la réaction ci-dessus d'HCl ou d'alcool impur. Enfin, on se rendit compte de l'influence perturbatrice du glycose.

Pour toutes ces raisons, la technique de Tollens fut une seconde fois modifiée par Roger qui créa le procédé qui porte son nom, ou méthode au plomb. Cette méthode consiste dans les opérations suivantes :

« Dans le tube d'un centrifugeur, on verse 5 cc. de l'urine à examiner. On ajoute 0 cc. 2 d'ammoniaque,

puis 2 cc. de la solution commerciale de sous-acétate de plomb (extrait de Saturne). Il se fait un abondant précipité qui renferme la totalité de l'acide glycuronique. On complète le tube avec de l'eau distillée contenant 1 p. 100 d'ammoniaque. On centrifuge, on décante et on lave à deux reprises avec de l'eau ammoniacale. Le précipité est délayé dans 5 cc. d'eau distillée et la bouillie blanche ainsi obtenue est versée dans un tube à expérience. On ajoute 1/2 cc. de la solution alcoolique de naphtho-résorcine à 1 p. 100. Pour entraîner le dépôt qui reste sur les parois du tube centrifugeur, on y verse 5 cc. d'HCl pur. On reverse dans le tube à expérience et on porte celui-ci au bain-marie à eau bouillante. Il faut éviter que les tubes touchent les parois du bain-marie; il y aurait surchauffe locale et ensuite altération de la coloration violette finale. Au bout d'un quart d'heure, on reprend le tube, on le refroidit sous un courant d'eau et on agite le liquide avec 10 cc. d'éther. Après repos, l'éther se sépare coloré en violet plus ou moins foncé si l'urine contient de l'acide glycuronique ».

Comme on le voit, la technique de Roger est plus compliquée, mais aussi elle est plus exacte. On a recommandé son emploi quand les urines renferment des substances réductrices en quantité élevée.

Les méthodes de recherche qualitative ont surtout été utilisées, mais on a eu aussi recours à la recherche quantitative. Caille s'est occupé de cette question. Il a opéré par colorimétrie à l'aide d'une gamme étalon faite avec du rouge neutre R. A. L. et du violet de gentiane en dilutions convenables.

D'autres techniques ont été données. Citons celles de Gunther, de Chalmot et Tollens, de Bernier, de Neuberg et Neimann, de Médigraceanu.

Mais il faut convenir que souvent les résultats auxquels on aboutit, du moins avec certaines de ces techniques, ne sont pas précis; tout au plus fournissent-ils une indication approximative du taux glycuronique; enfin, nous verrons à la fin du quatrième chapitre que la technique actuellement suivie rend les dosages impossibles : car la coloration varie en particulier avec le temps d'ébullition et la qualité de la naphtho-résorcine.

Le cadre modeste de notre thèse ne nous permet pas du reste la description longue et précise des techniques de dosage proposées par les différents auteurs. Disons seulement que la méthode de Caille semble être une des plus sûres en même temps que son application en clinique a été une des plus usitées, parce que relevant d'un procédé pratique.

Mais nous venons de dire qu'aujourd'hui le dosage n'est pas possible avec la technique nouvelle dont nous parlerons, ce qui, à notre point de vue, fait perdre beaucoup de son intérêt à la recherche quantitative. Aussi bien le sujet que nous traitons n'a-t-il pas avec celle-ci de rapport direct. Notre but est seulement de montrer que l'absence d'acide glycuronique dans l'urine ne saurait être considérée comme l'indice d'une altération profonde du foie; qu'avec une technique nouvelle appropriée on décèle toujours la présence de cet acide; qu'avec la seule méthode de Roger, pourtant imparfaite, on arrive fréquemment à

la mettre en évidence. Que dès lors la glycuronurie soit constatée, c'est là pour nous le point essentiel, capital ; quant à la quantité plus ou moins forte d'acide, c'est une considération qui, pour intéressante qu'elle soit, n'est que secondaire parce qu'elle ne change rien à nos conclusions.

Il ne nous reste plus qu'à mentionner pour mémoire les recherches effectuées par un seul auteur, Schmidt, qui les a faites par polarimétrie en utilisant le pouvoir lévogyre des éthers de l'acide glycuronique. Cet auteur n'est d'ailleurs pas d'accord avec Roger et Chiray, Jean, Clogne et Fiessinger, Gautier. Nous commenterons plus loin ce manque de concordance dans l'interprétation des résultats.

C'est confiants dans ces réactions que des auteurs ont pu, en toute bonne foi, déduire de l'absence constatée de l'acide glycuronique dans l'urine, d'abord l'hypothèse, puis la certitude que, les sujets examinés étant des hépatiques, il y avait à tirer de ces faits un précieux élément de diagnostic comme aussi de pronostic.

La simple diminution du taux de la glycuronie a donc été interprétée comme un indice d'altération modérée et passagère de la fonction hépatique, l'absence complète et prolongée d'acide glycuronique comme un signe certain d'insuffisance marquée de l'organe.

Nous allons discuter maintenant ce que, selon nous, il faut penser de ces opinions. Nous nous en tiendrons au seul domaine des faits établis.

CHAPITRE IV

Etude clinique

Dans les chapitres précédents, nous avons cherché à fixer aussi nettement que possible l'état de la question qui nous occupe. Nous nous sommes attaché à montrer les difficultés que le physiologiste et le clinicien rencontrent sans cesse dans l'étude si complexe des fonctions du foie, comme aussi dans les examens de ces fonctions en chimie clinique.

De cette rapide revue d'une partie si importante et si complexe de la physiologie, nous avons gardé l'impression que, pour mener à bien la tâche qu'il se propose, le clinicien est dans l'obligation de sérier les questions en un mot de se spécialiser.

Puis, après avoir consacré un développement au pouvoir antitoxique du foie, nous avons entrepris l'exposé de la glycuronurie et l'étude des méthodes physiques et chimiques tour à tour proposées jusqu'à ces derniers temps pour déceler la présence de l'acide glycuronique dans les urines.

Ces procédés, nous l'avons dit, ont été pris par certains auteurs comme base d'étude de la vitalité de la cellule hépatique. Autrefois on ne s'était occupé de l'acide glycuronique que des seuls points de vue chimique et physiologique. Mais ces buts ont été depuis dépassés, et comme l'acide glycuronique dérive du glycose qui lui-même est élaboré par le foie, et que tous deux se retrouvent à l'examen des urines, on s'est demandé si, de ces faits, il n'y avait pas matière à des déductions d'ordre pratique touchant de près à la physio-pathologie hépatique.

Dans la glycuronurie, on a pensé trouver un nouveau moyen, précis et sûr, de mesure de l'intégrité fonctionnelle du foie. Il nous faut maintenant préciser les idées qui ont été soutenues sur ce sujet.

C'est Roger et Chiray, Jean, Clogne et Fiessinger, Gautier, Caille, qui tout particulièrement se sont occupés de la question des variations de la glycuronurie appliquées à la clinique comme test d'insuffisance hépatique.

Roger et Chiray ont porté leur attention sur la cirrhose atrophique de Laennec et le diabète. Ils déclarent que, lorsque l'insuffisance hépatique est évidente, la recherche de l'acide glycuronique est toujours négative; ils avouent cependant avoir eu des exceptions. Ces auteurs déclarent que, dans l'insuffisance hépatique manifeste de la cirrhose avec ascite, « l'éther devient jaune, parfois rosé ou lie de vin; il ne prend la teinte violette caractéristique que dans des cas exceptionnels ». C'est un aveu d'imperfection des techniques. Et en effet l'examen pratiqué, tel que nous le

décrivons, aurait montré une glycuronurie toujours positive chez les malades. Le diagnostic porté de cirrhose n'aurait pas eu à être modifié, mais la constatation de l'insuffisance hépatique se serait imposée d'elle-même, indépendamment et en dehors des réactions.

Quant aux cas de réactions positives jugées par Roger et Chiray comme un élément favorable de pronostic confirmé par l'évolution clinique, ils sont pour nous de simples coïncidences.

Ces auteurs ont poussé leurs recherches dans bien d'autres états morbides, mais ils se sont tout spécialement occupés des diabétiques, et la glycuronurie est pour eux toujours négative chez ces malades, quelle que soit la variété des aspects cliniques, même chez des sujets dont l'alimentation est riche en viande. Du reste ils sont d'avis que, dans les cirrhoses, c'est à l'insuffisance du foie, et non au régime auquel sont soumis les malades, qu'est due la disparition de la glycuronurie.

Roger et Chiray tirent cette conclusion que le diabétique ne peut faire servir le sucre à sa défense antitoxique.

Enfin selon eux, l'épreuve du camphre est très utile pour provoquer une réaction positive si le foie est encore capable de « réagir ».

Nous pensons que chez le sujet normal la glycuronurie étant augmentée par l'ingestion de camphre, il est naturel qu'appliquée aux cas pathologiques la réaction de Roger, tout imparfaite qu'elle soit, donne un résultat positif si la quantité d'acide glycuronique

est plus forte. Si cette quantité est moindre, les probabilités joueront en faveur d'une réaction négative. Le foie sécrète toujours de l'acide glycuronique, plus ou moins, mais jamais le débit glycuronique ne fléchit au point de devenir nul ou de disparaître. C'est là l'idée-fondement des exposés que nous serons amenés à soutenir dans le cours de ce chapitre. Seules donc important, pour juger de la valeur d'une réaction, la précision et la sensibilité de la technique employée.

Des recherches ont porté sur d'autres points de la pathologie. Roger et Chiray ont fait des travaux sur l'ictère par rétention. Selon eux, la glycuronurie y est plus marquée qu'à l'état normal, qu'il s'agisse d'une obstruction par un calcul ou d'une compression par un cancer de la tête du pancréas, mais la glycuronurie disparaît vers la fin de la vie.

Pour Chiray et Texier, dans l'ictère catarrhal la glycuronurie est au début normale ou supérieure à la normale, puis elle diminue et peut même disparaître pour réapparaître avec lenteur à la période post-ictérique.

On a aussi envisagé toute une série d'affections ; c'est ainsi qu'on a étudié la glycuronurie dans la pneumonie ; dans l'asystolie qui, réagissant sur le foie, retentirait de telle façon sur lui que la diminution ou la disparition de l'acide glycuronique en serait une conséquence. On s'est occupé du rôle de la grossesse, de l'athrepsie. — Enfin, des auteurs déclarent l'acide glycuronique faire défaut dans la plupart des néoplasmes, tandis que d'autres n'ont pas trouvé chez leurs malades de résultats comparables. — On a étu-

dié la glycuronurie chez les tuberculeux et on a voulu lui donner une valeur pronostique.

Pour certains, la recherche de l'acide glycuronique est surtout indiquée chez les sujets éliminant du sucre par l'urine ; chez eux, elle permettrait de reconnaître si l'on se trouve en présence de diabétiques ou de glycosuriques.

D'une façon générale, il conviendrait de se méfier des cas où la glycuronurie diminue rapidement, le pronostic serait alors grave.

En somme, c'est à toute la pathologie la plus fréquente que la série des expérimentateurs nommés plus haut s'est intéressée et a appliqué les idées que nous venons succinctement de résumer, et jusqu'à un temps récent, il convient de le dire, les opinons à ce sujet n'avaient pas varié, on était très affirmatif : l'absence de l'acide glycuronique dans l'urine a été considérée comme un indice certain d'insuffisance hépatique. De réactions négatives on tirait partie pour formuler des diagnostics et des pronostics. On a même prétendu que la méthode était si particulièrement sensible qu'elle dépistait, par exemple dans certains cas d'ictères infectieux, des insuffisances hépatiques « limitées », ne permettant pas alors de conclure à une insuffisance totale.

Dans cet ordre d'idées on s'appuyait sur des résultats obtenus avec des techniques défectueuses faussant parfois du tout au tout les interprétations. Si, au cours des affections du foie, on a envisagé ce qu'on est convenu d'appeler la « glycuronurie spontanée », on est allé plus loin et on a voulu donner plus de préci-

sion et d'autorité à l'épreuve en étudiant et en déterminant la « glycuronurie provoquée » proposée par Stejskal et Grünwald, Roger, Chiray et Caille.

Les substances susceptibles d'être employées en vue de cette expérience ont été mentionnées dans le précédent chapitre. En pratique, une seule a été utilisée sur une grande échelle et c'est le camphre qui a été choisi par ceux qui se sont occupés de la question, Caille en particulier.

Les auteurs ont été conduits à conseiller, pour les sujets paraissant avoir une glycuronurie anormale ou douteuse, l'ingestion sous des formes pharmaceutiques diverses, d'une dose variable (de 0,50 cg. à 2 gr.) de camphre, afin de provoquer ainsi chez eux la formation et l'élimination d'acide glycuronique. Par cette méthode on supprimerait une cause d'erreur possible, due par exemple à un jeûne prolongé ou à l'inanition, à un régime trop pauvre. Si par l'épreuve du camphre, a-t-on dit, on ne décèle pas la présence d'acide dans les urines, c'est que sa production est devenue impossible au foie dont la fonction antitoxique n'est plus capable d'intervenir.

Tandis que chez l'individu normal le débit glycuronique est en général assez régulièrement augmenté par l'épreuve du camphre, il faut reconnaître que chez le sujet pathologique on n'a pas eu des résultats aussi nets; souvent d'ailleurs il y a contradiction, ce qui ne saurait nous surprendre, nous avons déjà dit pourquoi.

C'est ainsi qu'on a observé chez des dysentériques, chez des malades à la période de décharge biliaire,

donc en pleine réaction hépatique, une élimination constante et régulière d'acide glycuronique; tandis qu'au contraire dans des cas d'ictère grave, de gangrène gazeuse avec subictère, de dysenterie bacillaire à syndrome cholériforme, etc, A. Amer, dans sa thèse, signale qu'on n'a pas noté, même longtemps après l'ingestion du camphre, la présence d'acide. Enfin, dans d'autres cas de réaction hépatique, les malades avaient une élimination plus forte que celle des sujets normaux !

De cet ensemble de faits, on n'en a pas moins conclu qu'une réaction du camphre négative équivalait à une insuffisance du foie.

On se rendra compte qu'avec une pareille disparité il est bien difficile d'envisager et surtout d'interpréter les causes agissant dans le sens d'une augmentation, d'une diminution ou d'une disparition de la glycuronurie chez l'individu pathologique. Comme on le verra, ces apparentes contradictions ne sauraient relever que d'une erreur trop souvent commise, due à l'emploi de techniques imparfaites.

Par la modification apportée récemment à la technique de Roger, on évite toutes causes d'erreurs. Cette modification a été utilisée dans le service de M. le Professeur Savy pour étudier à nouveau la valeur clinique réelle de la glycuronurie. Nous allons nous étendre sur ce point dans les prochains paragraphes.

Par l'emploi de la technique de Brulé, avec ou sans camphre, jamais l'acide glycuronique ne manque d'être décelé dans les urines. Il ne saurait donc être question aujourd'hui d'avoir recours à la glycuronu-

rie provoquée, la technique de Brulé, très sensible, suffisant à tous les cas où la technique de Roger, même avec l'aide de l'épreuve du camphre, ne montrait pas trace d'acide.

La technique de Brulé est donc venue apporter une contribution de première importance au sujet que nous traitons.

Il était d'ailleurs à prévoir que, d'une façon ou d'une autre, tôt ou tard, on arriverait à se rendre compte des diverses causes d'erreurs incluses dans les méthodes de Tollens, Grimbert et Bernier, puis de Roger.

Puisque tous les auteurs ne sont pas du même avis tant sur la valeur de la glycuronurie que sur l'importance pronostique et diagnostique à lui accorder, le moins qu'on puisse dire est qu'il est permis d'avoir des doutes sérieux sur la valeur des diverses méthodes employées.

En effet, nous avons déjà touché d'un mot les interprétations différentes faites, tant pour le diagnostic que pour le pronostic des affections, quand nous avons parlé du rôle de la glycuronurie provoquée chez le sujet pathologique. Mais les expérimentateurs eux-mêmes sont en désaccord: c'est ainsi qu'un auteur dont nous avons parlé lors de la description des méthodes de recherche de la glycuronurie, Schmidt, arrive dans ses conclusions à des appréciations tout opposées à celles des autres. Il s'est occupé de la glycuronurie provoquée, où il a remplacé le camphre par le menthol, et ses recherches ont porté sur toute une série d'affections aussi nombreuses que variées. De

ses travaux, il déclare garder la conviction que la glycuronurie ne présente jamais de différence, même quantitative, entre les individus sains et les malades, et que, chez ces derniers, il y a toujours une élimination abondante. Même quelques heures avant la mort il a observé la présence de l'acide glycuronique dans les urines.

La technique de Brulé est une modification de celle de Roger. Brulé, en présence des résultats déconcertants que nous venons longuement de décrire, a voulu se rendre compte de ce qui se passait avec la méthode de Roger lorsque les recherches portaient sur des urines normales, c'est-à-dire qu'il a entrepris, en quelque sorte, une vérification de cette méthode sur un point où l'unanimité s'est faite : la présence constante de l'acide glycuronique chez les sujets sains. A sa grande surprise, il a constaté que parfois, on obtenait des réactions négatives. Il s'est demandé la raison d'un phénomène aussi étrange et il a démontré que, dans ces cas, si l'éther ne se séparait pas coloré en violet, teinte caractéristique d'une réaction positive, ce n'était pas par suite de l'absence d'acide glycuronique, mais parce que la naphtho-résorcine avait été détruite. Aussi bien une réaction négative cessait-elle de l'être, et la coloration violette, tout au moins la teinte bleue violacée plus ou moins foncée, faisait-elle son apparition si l'on procédait à ce moment à une nouvelle adjonction de naphtho-résorcine, suivie de quelques minutes d'ébullition. Une addition suffisante de naphtho-résorcine provoquait toujours une très belle coloration violette.

Il n'est pas douteux que la présence de certaines substances n'entrave ou ne supprime le caractère positif de la réaction. Une quantité assez forte de glucose ne manque jamais de s'opposer à la formation de la teinte violette, ce qui explique la glycuronurie toujours négative chez les diabétiques; ces malades fabriquent bien de l'acide glycuronique, mais le glucose dépassant chez eux le taux « limite » influence la réaction et l'empêche de se montrer positive, selon l'opinion exposée par A. Amer dans sa thèse.

L'urotropine est le principal médicament dont l'administration fait disparaître toute trace de glycuronurie. Même chez l'individu bien portant, l'absorption d'urotropine produit ce phénomène.

Enfin, on a signalé des corps à action identique: l'indol et le scatol par exemple auraient une influence sur la naphtho-résorcine; ils agiraient de telle manière qu'une destruction fréquente de celle-ci en serait la conséquence.

Mais en réalité, et à ce propos, il faut convenir qu'on ne sait rien de précis sur les véritables causes de destruction de la naphtho-résorcine. On en a donné plusieurs explications: aucune jusqu'à maintenant n'a encore pu s'imposer à l'attention.

En tout cas, une question s'est posée: il y a-t-il relation entre la destruction de la naphtho-résorcine et certaines affections déterminées? Des expériences pratiquées comme des probabilités qui s'offraient, on n'en a pas retiré l'impression. Il paraît infiniment probable que non.

Comme autre cause suffisante pour altérer la réac-

tion de Tollens-Roger, A. Amer signale l'importance considérable que prend le temps de contact entre l'urine acidifiée et la naphtho-résorcine : la coloration violette sera d'autant plus nette et plus fréquente que la durée d'ébullition en présence de la naphtho-résorcine sera plus courte. — On a ainsi remarqué des réactions négatives avec une ébullition d'une durée prolongée de 30 à 40 minutes qui devenaient positives si seulement 15 minutes étaient consacrées à l'opération.

En pratique, pour obtenir de bons résultats, il faut donc abréger le temps d'ébullition. C'est la modification apportée par Brulé.

La technique de Brulé est simple et d'exécution commode. Voici en quoi elle consiste. On remarquera que la première partie des manipulations est identique avec celles qui se pratiquent dans la méthode de Roger. C'est seulement à partir de l'addition de l'acide chlorhydrique dans le mélange que la différence du procédé s'affirme.

TECHNIQUE DE BRULÉ. — « Dans le tube d'un centrifugeur, verser 5 cm³ d'urine, 0 cm³ 2 d'ammoniaque et 2 cm³ d'extrait de Saturne; remplir le tube avec de l'eau contenant 1 pour 100 d'ammoniaque. Centrifuger. Décanter. Laver le précipité à l'eau ammoniacale en centrifugeant chaque fois. Le précipité ainsi lavé est délayé dans 5 cm³ d'eau distillée. Verser le mélange dans un tube à essai et y ajouter 5 cm³ d'acide chlorhydrique pur.

Après l'addition d'acide chlorhydrique, porter au bain-marie bouillant pendant douze minutes, puis ajouter un demi cm³ de solution alcoolique de naphtho-résorcine à 1 pour 100 et maintenir encore trois minutes à l'ébullition ».

Le principe de la technique de Brulé consiste donc essentiellement, pour éviter la destruction soit de la naphtho-résorcine, soit du complexe coloré, à ajouter, après l'addition d'acide chlorhydrique, au mélange qui vient d'être porté au bain-marie pendant douze minutes, un demi cm³ de solution de naphtho-résorcine à 1 pour 100, puis à maintenir encore trois minutes à l'ébullition.

Ainsi, Brulé a-t-il pu, recherchant l'acide glycuronique dans l'urine, y déceler la présence constante de ce dérivé du glucose. Et de ses travaux on a conclu qu'il ne fallait pas attacher une grande importance clinique à la glycuronurie.

Des recherches nouvelles ont été poursuivies dans le service de M. le Professeur Savy, elles ont permis de vérifier entièrement le fait.

Dans ce but, MM. Savy et Velluz ont utilisé la modification de technique proposée par Brulé.

Avant d'en arriver à l'étude des observations réunies et à leur commentaire, nous devons tout d'abord exposer de quelle façon ont été compris et pratiqués les examens.

La recherche de l'acide glycuronique a été effectuée dans l'urine récemment émise. Il va sans dire que toutes les causes d'erreurs sur lesquelles nous nous sommes déjà étendu ont été soigneusement évitées,

que toutes les conditions favorables aux expériences entreprises ont été réalisées. C'est ainsi que les médicaments susceptibles de fausser les résultats, telle l'urotropine, n'ont jamais été prescrits.

Quant au régime, les malades suivaient un régime mixte.

Disons enfin que, le plus souvent, les analyses ont été faites à l'arrivée à l'hôpital et après traitement.

Ainsi qu'on le verra, les deux techniques de Roger et de Brulé ont été employées afin de pouvoir établir une comparaison.

OBSERVATIONS

Nous diviserons les résultats en deux groupes suivant que ces résultats ont été positifs ou négatifs par la méthode de Roger. L'intensité de la coloration est indiquée par les signes : + + +, + +, +.

I. — Cas de glycuronurie positive

OBS. I. — G... Lithiase biliaire avec crises douloureuses et température subfébrile, 13 juin, urobilinurie considérable. Glycuronurie: + + (Roger), + + + (Brulé). — 22 juin, malade très améliorée: plus d'urobiline, coefficient de Maillard : 8 (1), glycuronurie: + + (Roger), + + (Brulé).

OBS. II. — R... Epistaxis à répétition chez une syphilitique avec foie légèrement augmenté de volume.

12 juin, forte urobilinurie. — Coefficient de Maillard élevé : 17. — Glycuronurie : + + (Roger), + + (Brulé). Même résultat après ingestion d'un gramme de camphre.

22 juin. La malade a été traitée par le sulfate de soude et très améliorée. Plus d'urobiline. Coefficient de Maillard : 11. — Glycuronurie : même résultat que le 12 juin.

(1) Technique de Derrien. — Clogne.

OBS. III. — Car... Cirrhose éthylique. — Coefficient de Maillard : 22,2. Pas d'urobilinurie. Glycuronurie : + (Roger), ++ (Brulé).

OBS. IV. — A... Cirrhose éthylique. Epistaxis, œdèmes, subictère: Wassermann positif. Coefficient de Maillard élevé : 31. Pas d'urobilinurie. Glycuronurie: +++ (Roger), +++ (Brulé).

OBS. VI. — K... Asystolie chez un mitral, gros foie cardiaque. Ictère. Mort. 25 avril : urobiline +, coefficient de Maillard : 8,50. — Glycuronurie: +++ (Roger), +++ (Brulé).

OBS. VII. — G... Foie cardiaque. Pas d'urobilinurie. Coefficient de Maillard : 4,2. — Glycuronurie: +++ (Roger), +++ (Brulé).

OBS. VIII. — F... Hépatite fébrile d'origine indéterminée avec épistaxis, mélœna, subictère.

Coefficient de Maillard : 5,8; glycuronurie : + (Roger), + (Brulé). Deux jours après, amélioration, glycuronurie : + (Roger), +++ (Brulé).

OBS. IX. — L... Cirrhose éthylique avec ascite. Urobilinurie normale. Coefficient de Maillard élevé : 33; glycuronurie : ++ (Roger), ++ (Brulé).

OBS. X. — X... Purpura, hypertrophie hépatique. Etat très grave. Urobiline : 0. Coefficient de Maillard : 14,8. Glycuronurie: ++ (Roger), +++ (Brulé).

OBS. XI. — Di... C... Foie cardiaque. Endocardite rhumatismale chronique mitrale et aortique. Urobiline : +++. Coefficient de Maillard : 3,8. Glycuronurie : + (Roger), +++ (Brulé).

OBS. XII. — R... Hépatite éthylique sans ascite. Ictère. Névrite des membres inférieurs. Urobilinurie : +. Coefficient de Maillard : 14,8. Glycuronurie : ++ (Roger), +++ (Brulé).

OBS. XIII. — R. M... Hépatite éthylique anascitique avec gros foie. Urobilinurie : ++++. Coefficient de Maillard : 7,6. Glycuronurie : +++ (Roger), +++ (Brulé).

OBS. XIV. — Ch... Asthme d'origine hépatique. Urobilinurie : 0. Coefficient de Maillard : 7,6. Glycuronurie : ++ (Roger), ++ (Brulé).

OBS. XV. — D... Cirrhose avec ascite. Urobilinurie : ++ Coefficient de Maillard : 9,3. Glycuronurie : + (Roger), +++ (Brulé).

OBS. XVI. — Dom... Hépatite syphilitique avec ictère passager. Eruption secondaire. Urobiline : ++. Coefficient de Maillard : 7,7. Cholestérinémie : 0,25. Glycuronurie : ++ (Roger), ++ (Brulé).

OBS. XVII. — X... Troubles digestifs par insuffisance hépatique. Urobiline : 0. Coefficient de Maillard : 8,9. Glycuronurie : ++ (Roger), +++ (Brulé).

OBS. XVIII. — D... C... Urticaire récidivant. Urobiline : ++. Coefficient de Maillard : 13. Glycuronurie : +++ (Roger), +++ (Brulé).

OBS. XIX. — Dum... Hépatite avec gros foie. Pas d'ascite. Epistaxis. Urobilinurie : 0 Coefficient de Maillard : 14,8. Glycuronurie : + (Roger), ++ (Brulé).

II. — Cas de glycuronurie spontanée négative

OBS. I. — V... Troubles dyspeptiques d'origine lithiasique probable.

6 juin : urobiline : ++++. Coefficient de Maillard : 11,5. Glycuronurie : — (Roger), +++ (Brulé).

22 juin : urobiline : 0. Coefficient de Maillard : 11. Glycuronurie : + (Roger), ++ (Brulé).

OBS. II. — Longo. Cirrhose alcoolique. Urobilinurie : 0. Coefficient de Maillard : 22,2. Glycuronurie : — (Roger), ++ (Brulé).

OBS. III. — Mme R... Céphalées sans signes de lésions nerveuses ou viscérales.

20 juillet : urobiline : 0. Coefficient de Maillard : 6,6. Cholestérinémie : 4,20. Uricémie : 0,22. Glycuronurie : — (Roger), ++ (Brulé).

12 août (après séjour à Vichy) : Coefficient de Maillard : 5,4. Cholestérinémie : 1,55. Uricémie : 0,14. Glycuronurie : — (Roger), ++ (Brulé).

OBS. IV. — X... Hépatite éthylique et névrite. Urobiline : ++. Coefficient de Maillard : 15,8. Glycuronurie : — (Roger), + (Brulé).

OBS. V. — Mor... Cirrhose éthylique avec ascite. Urobilinurie normale. Coefficient de Maillard : 30. Glycuronurie : — (Roger), +++ (Brulé).

OBS. VI. — Bey... Cirrhose probable avec ascite. Urobiline : +++. Coefficient de Maillard : 32. Glycuronurie : — (Roger), + (Brulé).

OBS. VII. — Mar... Cirrhose éthylique avec gros foie. Urobilinurie : 0. Coefficient de Maillard : 92. Glycuronurie : — (Roger), +++ (Brulé).

OBS. VIII. — Bess... Cirrhose hépatique chez un paludéen. Coefficient de Maillard : 14,3. Urobilinurie : +++. Glycuronurie : — (Roger), +++ (Brulé).

OBS. IX. — Sur... Foie cardiaque et cirrhotique chez une asystolique mitrale. Urobiline : 0. Coefficient de Maillard : 16,9. Glycuronurie : — (Roger), +++ (Brulé).

Pour chaque observation, on a réuni les renseignements essentiels : le diagnostic et les épreuves de laboratoire : urobilinurie et surtout coefficient de Maillard-Lanzenberg.

Dans certains cas, on a pratiqué des recherches de

chimie clinique supplémentaires portant sur la cholestérinémie (obs. XVI, groupe I; obs. III, groupe II), et sur l'uricémie (obs. III, gr. II). La réaction de Wassermann, plus commune, a été notée quand son caractère positif présentait un intérêt particulier (obs. IV, gr. I).

Enfin, toutes ces observations donnent les résultats obtenus pour chacune d'elles avec les deux techniques de Roger et de Brulé, et elles ont été réparties en deux groupes, selon que la glycuronurie spontanée s'est montrée positive ou négative. — Certaines donnent deux fois les diverses constatations, faites à quelque temps d'intervalle, quand elles ont trait à des cas où l'évolution ultérieure de la maladie a présenté des modifications telles qu'une série nouvelle d'examens s'est imposée, et que des changements importants ont été vérifiés (obs. I, II, VIII, du groupe I; I, III du gr. II).

Les recherches ont porté sur l'ensemble de la pathologie du foie, et la trentaine d'observations que nous rapportons envisage toutes les affections principales de la glande hépatique, soit qu'elles lui soient exclusivement localisées, telles les diverses cirrhoses (obs. III, IV, IX, XII, XIII, XV du groupe I; obs. II, IV, V, VII et VIII du groupe II), la lithiasé biliaire (obs. I, gr. I), les hépatites de diverses origines (obs. XVI, XIX, gr. I), soit que, tout en étant bien causées par une déficience de l'organe, leurs effets ne se limitent pas à lui seul, mais constituent le groupe si varié des syndromes, tels les cas de purpura (obs. X, gr. I), d'asthme (obs. XIV, gr. I), d'urticaire récidivant (obs. XVIII, gr. I), de céphalées (obs. III, gr. II), d'hépatite éthylique compliquée de névrite (obs. IV, gr. II).

On s'est aussi occupé des cas mixtes de foie cardiaque et cirrhotique (obs. IX, gr. II), de foie seulement cardiaque (observations de cas d'asystolie : obs. VI, VII, XI du groupe I).

On remarquera la deuxième observation du groupe I où un même résultat a été obtenu après l'ingestion d'un gramme de camphre.

En passant, nous faisons remarquer que les coefficients de Maillard les plus élevés atteignant 15,8; 16,9; 22,2; 30, 32, 92, se rencontrent dans les cas de glycuronurie spontanée négative (obs. IV, IX, II, V, VI et VII); cependant, nous trouvons quelques Maillard élevés (17; 22,2; 31, 33, obs. de glycuronurie positive II, III, IV, IX).

Quant aux divers taux de l'urobilinurie, ils se répartissent aussi bien dans le premier groupe d'observations que dans le second. De même, tous les deux renferment des cas d'absence d'urobilinurie.

Quelles sont donc maintenant les conclusions qu'il nous est permis de tirer de ces observations ? Plusieurs considérations se présentent à nous qui doivent retenir notre attention.

Tout d'abord, nous remarquons le tableau des cas de glycuronurie positive et nous sommes frappés de ce fait que, dans les 19 observations qui y figurent, et où la glycuronurie s'est montrée positive par la technique de Roger, il en est de même par la technique de Brulé. Dans ces 19 cas, la présence de l'acide glycuronique s'est affirmée avec l'une et avec l'autre méthode. Relevons aussi que la coloration violette obtenue n'a jamais été plus nette, plus marquée par

le procédé de Roger que par celui de Brulé. Dans quelques cas, elle a paru aussi vive, par exemple dans l'observation VIII (où la coloration à intensité faible s'est, du reste, après deux jours de traitement, montrée très forte par la réaction de Brulé, tandis qu'elle restait stationnaire par la réaction de Roger), dans les observations II, IX, XIV, XVI (intensité moyenne de la coloration), IV, VI, VII, XIII, XVIII (intensité forte). Mais, dans toutes les autres observations, alors que, par la technique de Roger, on n'a pu obtenir qu'une intensité de coloration modérée, par celle de Brulé le violet caractéristique a été d'une netteté bien plus grande.

Donc, toutes les fois que la glycuronurie est positive par la méthode de Roger, il en est de même pour l'autre méthode, mais l'éther présente souvent une teinte plus franche, plus vive en employant la technique de Brulé. Par conséquent, il suffit, pour une bonne obtention du complexe coloré, d'une durée d'ébullition de 3 minutes.

A côté des cas de glycuronurie positive, il nous faut envisager ceux de glycuronurie spontanée négative : dans 9 observations, il n'a pas été trouvé trace d'acide glycuronique par le procédé de Roger, alors que celui de Brulé a toujours donné une coloration satisfaisante de l'éther. Sur 9 cas, la réaction de Brulé s'est montrée très caractéristique 5 fois (signes + + +, obs. I, V, VII, VIII, IX), très nette deux fois (signes + +, obs. II et III) et simplement positive 2 fois (signe +, obs. IV et VI).

Pour mémoire, nous signalerons que, dans un seul

cas (obs. I), où, le 6 juin, il avait été vérifié une glycuronurie spontanée négative, la réaction de Roger est devenue positive seize jours plus tard.

A la suite de tout ce que nous avons exposé, il serait intéressant d'envisager les raisons d'ordre chimique expliquant certains points. C'est ainsi — nous l'avons dit — que si l'on suppose le phénomène de destruction de la nàphtho-résorcine, on en ignore la cause.

Il nous faut reconnaître que, pour l'instant, il nous est impossible de donner une réponse satisfaisante à chacune de ces questions. Aussi bien, ce sont là des problèmes de chimie pure que notre modeste travail ne peut même pas effleurer. Le but que nous nous proposons en est d'ailleurs indépendant.

Il nous paraît donc possible d'affirmer par l'étude des observations présentées dans cette thèse, que la glycuronurie ne peut être considérée comme une méthode clinique de choix. On lui a cōncédé jusqu'à ces temps derniers une valeur que les faits ne ratifient pas. Nous croyons que, dorénavant, il n'est pas utile d'avoir recours à cette épreuve de laboratoire qui a bénéficié, après tant d'autres, d'un courant général d'opinion tendant à la représenter comme un moyen pratique et sûr d'exploration de la fonction hépatique.

Les résultats que nous rapportons s'accordent à prouver que l'absence de l'acide glycuronique ne peut être interprétée comme un indice d'altération plus ou moins profonde du foie, puisque la présence de cet acide est toujours décelée avec la technique de Brulé, et cela même au cours d'affections hépatiques graves.

Mais, de plus, nous ferons remarquer qu'avec le seul emploi de la technique de Roger, MM. Savy et Velluz ont obtenu des réactions positives caractéristiques dans la plupart des cas (les deux tiers environ).

Si donc — ce que nous ne croyons d'ailleurs pas — la technique de Brulé était imparfaite, il n'en resterait pas moins que la grande majorité des réactions pratiquées avec la méthode de Roger se sont montrées positives, dans des cas d'insuffisance hépatique graves.

Dans le chapitre précédent, nous avons consacré un paragraphe à la recherche quantitative, au dosage de la glycuronurie. Cette question se pose et reste entière, car s'il arrive à être toujours décelé, il ne s'en suit pas que l'acide glycuronique se maintienne à un taux constant et qu'il ne varie pas en quantité. — Son dosage, s'il était praticable, renseignerait peut-être sur l'état du foie.

En tout cas, il est probable que les variations quantitatives de l'acide glycuronique sont une réalité. Les intensités de coloration notées dans chacune de nos observations et que nous avons indiquées plus ou moins fortes par des signes conventionnels (+++, ++, +) sont là qui nous incitent à le croire.

L'intérêt du dosage n'est cependant pas en cause. Si Caille a pu entreprendre des recherches quantitatives, en opérant par colorimétrie à l'aide d'une gamme étalon faite avec du rouge neutre R. A. L. et du violet de gentiane en dilutions convenables, les conditions d'autrefois ne sont plus les mêmes avec la technique actuellement suivie qui rend le dosage impossible.

Elle s'y oppose parce que les colorations obtenues par son emploi varient avec la durée de l'ébullition et la qualité de la naphtho-résorcine. — Force est donc de renoncer au dosage qui aurait peut-être été susceptible de rendre à la glycuronurie sa valeur de test d'exploration hépatique.

CONCLUSIONS

I. — L'absence de l'acide glycuronique dans l'urine ne saurait être considérée comme l'indice d'une altération profonde du foie.

II. — La présence de cet acide est constamment décelée en opérant avec la méthode proposée par Brulé, Garban et Amer.

III. — Avec la méthode de Tollens-Roger, la recherche est fréquemment positive au cours d'affections hépatiques graves.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN, SAVY.
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 17 Janvier 1927

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- AMER (Abbas). — La recherche de la glycuronurie par la méthode de Tollens et ses difficultés techniques. *Thèse de Paris*, 1925, Arnette, édit.
- BAUDE. — Exploration fonctionnelle du foie par les épreuves d'élimination provoquée. *Thèse de Paris*, 1913.
- BOCCA, MILHAUD et SPASSITCH. — Etude comparée de quelques épreuves d'insuffisance hépatique. *Journal de Médecine de Lyon*, 1923, n° 73, 20 janvier.
- BRULÉ. — L'urobiline physiologique et l'urobiline pathologique. *Presse Médicale*, 6 juillet 1921.
- Recherches sur les ictères.
- BRULÉ, DESVÉES et VAN DOOREN. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 9 mai 1924, n° 17.
- BRULÉ et GARBAN. — *Gazette des Hôpitaux*, 7 mars 1914, n° 28.
- BRULÉ, GARBAN et AMER. — Compte rendu de la *Société de Biologie*, 2 mai 1925.
- La recherche de la glycuronurie peut-elle servir à l'étude de l'insuffisance hépatique ? (*Presse Médicale* du 27 juin 1925).
- CAILLE. — La glycuronurie provoquée. *Thèse de Paris*, 1921, Arnette, édit.
- CARRIÉ (P.). — L'urobiline. *Thèse de Paris*, 1913.
- CASTAIGNE. — L'insuffisance hépatique. *Journal Médical Français*, février 1922.
- CHAUFFARD. — Maladies du foie et des voies biliaires. *Traité de Médecine*, Charcot-Bouchard-Brenot, tome V, 1902.
- Pathologie générale et séméiologie du foie.

- CHIRAY. — L'acide glycuronique urinaire. *Paris Médical*, 1920.
- La glycuronurie normale et pathologique. *Journal Médical Français*, février 1922, p. 56.
- CHIRAY et CAILLE. — L'épreuve de la glycuronurie provoquée. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 18 mars 1921.
- CLOGNE. — Contribution à l'étude d'un groupement azoté urinaire simple et pratique. C. R. de la *Société de pathologie comparée*, janvier 1921.
- CLOGNE et FIESSINGER. — La chronologie de l'élimination glycuronique chez le sujet normal et pathologique. C. R. *Soc. de Biologie*, 16 décembre 1916.
- DELEZENNE, HALLION et LEDEBT. — *Presse Médicale* du 24 novembre 1923.
- DESCAMPS, GOIFFON et BROUSSE. — Dosage de l'urobiline urinaire. C. R. *Soc. Biologie*, t. 90, 1^{er} mars 1924, p. 554.
- FIESSINGER. — Les insuffisances hépatiques. *Journal des Praticiens* de 1922, p. 441, 459, 474, 491, 507.
- Les épreuves colorantes comme procédés d'exploration hépatique. *Journal des Praticiens*, 20 mai 1922, n° 20, p. 338.
- FIESSINGER et CLOGNE. — La fonction du foie dans le métabolisme protéique. *Journal de Médecine Française*, février 1922, p. 64.
- FIESSINGER et WALTER. — L'intermittence dans le rythme fonctionnel des foies normaux. C. R. de la *Soc. de Biologie*, t. 90, 29 mars 1924, p. 840.
- FILINSKI. — Article dans la *Presse Médicale* du 19 septembre 1923, p. 803.
- GARNIER (M.). — Le diagnostic de l'insuffisance hépatique par les procédés de laboratoire. *Journal Médical Français*, février 1922, p. 52.
- GAUTIER (P.). — La glycuronurie, ses variations. Un nouveau mode d'exploration hépatique. *Revue Médicale de la Suisse Romande*, 1916.
- GILBERT (A.) et CARNOT (P.). — Les fonctions hépatiques. Paris, 1902.
- GLEY. — Traité de Physiologie.
- HUGOUNENQ. — Précis de chimie physiologique et pathologique.

- JAVILLIER. — L'acide glycuronique de la glycuronurie. *Biol. Méd.*, avril-mai 1921.
- JEAN. — La glycuronurie de la grossesse. *Thèse de Paris*, 1915.
- LABBÉ et BITH. — Les insuffisances fonctionnelles du foie. *Annales de Médecine*, 1920.
- LAMBLING. — Précis de biochimie.
- LE SOURD et PAGNIEZ. — Etude sur les plaquettes de la rate. *Annales de Médecine*, 1912.
- MOREL (A.). — Précis de technique chimique.
- PERNET. — Diagnostic de l'insuffisance hépatique par les procédés de laboratoire. *Clinique et Laboratoire*, 1922, p. 195.
- RICHEL (Ch). — Dictionnaire de physiologie, article foie, p. 634.
- ROCH et SCHIFF. — L'épreuve du salicylate pour la recherche de l'insuffisance hépatique. 15^e *Congrès Français de Médecine*, oct. 1921.
- ROGER. — La glycuronurie, ses variations dans les affections hépatiques. *Presse Médicale*, 18 mai 1916.
- C. R. de la *Société de Biologie*, 18 décembre 1915.
- ROGER et CHIRAY. — L'absence d'acide glycuronique et l'insuffisance hépatique (*Académie de Médecine*, 13 avril 1915).
- SAVY (P.) et VELLUZ (L.). — Glycuronurie et insuffisance hépatique. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 juin 1926.
- Valeur du coefficient de Maillard-Lanzenberg dans le diagnostic des affections hépatiques. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 juillet 1926.
- SCHMIDT. — L'épreuve de la fonction hépatique de la glycuronurie provoquée. *Soc. de Biologie*, 16 mai 1922.
- *Annales de Médecine* de 1923, n° 4.
- TESTUT. — Histophysiologie du lobule hépatique.
- WALTER (H). — Du rythme fonctionnel du foie. *Thèse, Paris*, 1924, Arnette, édit.

